

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Onduarp 40 mg/5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipinbesilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur með áþrykktu vörunúmerinu A1 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Viðbótar meðferð

Onduarp er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Onduarp er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur af Onduarp er 80 mg/10 mg, ein tafla á sólarhring. Onduarp er ætlað til langtíma meðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótar meðferð

Onduarp 40 mg/5 mg töflur má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með amlodipini 5 mg einu og sér.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og hjúg, má skipta yfir á Onduarp 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring, t.d. til þess að auka þægindi og meðferðarhældni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla er fyrirliggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar Onduarp er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Onduarp er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4). Onduarp má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Onduarp hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onduarp má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Onduarp inn með vökva.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrastarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Alvarlegur lágþrýstingur
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e.ósæðarlokupþrengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Telmissartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmissartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi. Ennfremur er helmingunartími amlodipíns, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir.

Onduarp skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrengsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Onduarp er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun Onduarp hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra.

Telmissartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

Minnskað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með Onduarp stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkefinu

Ekki má nota telmissartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá lágum blóðþrýstingi, yfirliði, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) sem afleiðingum af hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu hjá einstaklingum sem viðkvæmir eru fyrir, sérstaklega þegar lyf sem hafa áhrif á þetta kerfi eru notuð saman. Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (t.d. með því að gefa telmissartan samhliða öðrum renín-angíótensín-aldósterónkerfis blokkum) er því ekki ráðlögð. Ráðlagt er að viðhafa nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ef slík samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg.

Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmissartans.

Ósæðar- og míturlökupþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar Onduarp við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrep.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er íhuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vöskvortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlim, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Þetta lyf inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæft, skulu ekki nota Onduarp.

Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem eru algengar af þessari lyfjasamsetningu

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. Onduarp, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

Barksterar (til inntöku)

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Ekki má nota telmisartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín/1,73 m²) og er notkunin ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náið eftirlit með kalíumpéttni í sermi.

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfni aukningu á lítíumpéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angiótensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með péttni lítíums í sermi.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Bólguþeyðandi gígtarlyf (NSAID)

Bólguþeyðandi gígtarlyf (þ.e. acetylsalícýlsýra í bólguþeyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólguþeyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angiótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angiótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

Ramipril

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til 2,5-faldrar aukningar á AUC₀₋₂₄ og C_{max} ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Milliverkanir sem tengjast amlodipíni

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

CYP3A4-hemlar

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmaþéttni amlodipíns meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipíns samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

CYP3A4-hvatar

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipín. Samhliða notkun CYP3A4-hvata (þ.e. rifampicíns og jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*)) getur leitt til lægri plasmaþéttni amlodipíns.

Greipaldín og greipaldínsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldínsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipíni til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipíns. Enn er samhliða notkun amlodipíns og greipaldíns eða greipaldínsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipíns getur aukist hjá sumum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Simvastatín

Samtímis gjöf á endurteknum skömmtum af amlodipíni með 80 mg simvastatíni leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatíni um allt að 77 % samanborið við simvastatín eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipín.

Önnur lyf

Amlodipín hefur verið notað með öryggi ásamt digoxíni, warfaríni, atorvastatíni, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidíni, ciclosporíni, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipín og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Onduarp á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir Onduarp.

Telmisartan

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3.)

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hættu á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans og/eða amlodipins meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Onduarp. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirliggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipins (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onduarp hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlið, svefnhöfga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlið geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Öryggi notkunar Onduarp og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknnum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipini.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blöðrubólga
Geðræn vandamál			Þunglyndi, kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	Sundl	Svefnhöfði, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir	Yfirlið, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti
Eyru og vöndurhús		Svimi	
Hjarta		Hægtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	
Meltingarfæri		Kviðverkir, niðurgangur, ógleði	Uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur
Húð og undirhúð		Kláði	Exem, roði, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum) vöðvaverkir	Bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)
Nýru og þvaggfæri			Næturbvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlimabjúgur	Þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		Aukning lifrarensíma	Aukning þvagsýru í blóði

Aðrar upplýsingar um hvort lyf fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipini) geta hugsanlega einnig átt við um Onduarp, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Telmisartan

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga.
Tíðni ekki þekkt: Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðafnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Hraðtaktur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Uppþemba
Mjög sjaldgæfar: Magaóþægindi

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli²

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Aukin svítamyndun
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi

Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða.

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

²: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Amlodipín:

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir:	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðsykurshækkun,
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Utanstrýtuheilkenni
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Eyru og völungarhús	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	
Koma örsjaldan fyrir:	Hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar	
Koma örsjaldan fyrir:	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, nefslímhúðarbólga
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Breytingar á hægðavenjum
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga, magabólga
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Koma örsjaldan fyrir:	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar:	Truflanir á þvæglátum, tíð þvæglát

Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar:	Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar:	Verkir
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar:	Þyngdaraukning, þyngdartap

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktar sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

Meðferð

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð. Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC flokkur: C09DB04.

Onduarp inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, amlodipín.

Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Onduarp einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiotensin converting

enzyme (kínasa II) ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamla 80 mg skammtur af telmisartani angíótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtíma meðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtíazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamla flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukslúnaðarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðafliðræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin, leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 119 mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Onduarp sem var, til marktækt meiri lækunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Onduarp leiddi til skammtaháðrar lækunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmtum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili < 90 mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunngildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Onduarp á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Onduarp, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Onduarp var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Onduarp í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlimabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlimabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var staðfastlega minni hjá sjúklingum sem fengu Onduarp samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3 % með Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % með Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Onduarp var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Onduarp hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onduarp hjá öllum undirhópum barna við háum blóðþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Onduarp samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Premur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{dss}) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrottnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Lyfjahvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma, > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ($C_{\max}$) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (Cl_{tot}) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni. $C_{\max}$ og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var $C_{\max}$ um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13-víkna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls) breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatínins), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnápíplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sást einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar.

Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtaglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sást áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

Amlodipin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fíjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt járnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmín,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatíneruð sterkja,
Natríumhýdroxíð,
Sorbitól (E420).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 28 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/001 (28 töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Onduarp 40 mg/10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 168,64 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur með áþrykktu vörunúmerinu A2 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Viðbótar meðferð

Onduarp er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Onduarp er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur af Onduarp er 80 mg/10 mg, ein tafla á sólarhring. Onduarp er ætlað til langtíma meðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótar meðferð

Onduarp 40 mg/10 mg töflur má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með amlodipini 10 mg.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og hjúg, má skipta yfir á Onduarp 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring, t.d. til þess að auka þægindi og meðferðarhældni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar Onduarp er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Onduarp er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4). Onduarp má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Onduarp hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onduarp má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Onduarp inn með vökva.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrastarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Alvarlegur lágþrýstingur
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e.ósæðarlokupþengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Telmissartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmissartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi. Ennfremur er helmingunartími amlodípíns, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir.

Onduarp skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á mjög lágu blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrengsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Onduarp er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun Onduarp hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra.

Telmissartan og amlodípin skiljast ekki út með blóðskilun.

Minnskað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með Onduarp stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkefinu

Ekki má nota telmissartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá lágu blóðþrýstingi, yfirliði, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) sem afleiðingum af hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu hjá einstaklingum sem viðkvæmir eru fyrir, sérstaklega þegar lyf sem hafa áhrif á þetta kerfi eru notuð saman. Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (t.d. með því að gefa telmissartan samhliða öðrum renín-angíótensín-aldósterónkerfis blokkum) er því ekki ráðlögð. Ráðlagt er að viðhafa nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ef slík samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg.

Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmissartans.

Ósæðar- og míturlökupþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar Onduarp við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrep.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er íhuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vöskvortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlim, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Þetta lyf inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæft, skulu ekki nota Onduarp.

Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem eru algengar af þessari lyfjasamsetningu

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. Onduarp, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

Barksterar (til inntöku)

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Ekki má nota telmisartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín/1,73 m²) og er notkunin ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náð eftirlit með kalíumpéttni í sermi.

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumpéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angiotensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með péttni lítíums í sermi.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Bólguþeyðandi gígtarlyf (NSAID)

Bólguþeyðandi gígtarlyf (þ.e. acetylsalícýlsýra í bólguþeyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólguþeyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angiotensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angiotensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

Ramipril

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til 2,5-faldrar aukningar á AUC₀₋₂₄ og C_{max} ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Milliverkanir sem tengjast amlodipíni

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

CYP3A4-hemlar

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmaþéttni amlodipíns meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipíns samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

CYP3A4-hvatar

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipín. Samhliða notkun CYP3A4-hvata (þ.e. rifampicíns og jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*)) getur leitt til lægri plasmaþéttni amlodipíns.

Greipaldín og greipaldínsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldínsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipíni til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipíns. Enn er samhliða notkun amlodipíns og greipaldíns eða greipaldínsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipíns getur aukist hjá sumum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Simvastatín

Samtímis gjöf á endurteknum skömmtum af amlodipíni með 80 mg simvastatíni leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatíni um allt að 77 % samanborið við simvastatín eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipín.

Önnur lyf

Amlodipín hefur verið notað með öryggi ásamt digoxíni, warfaríni, atorvastatíni, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidíni, ciclosporíni, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipín og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Onduarp á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir Onduarp.

Telmisartan

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3.)

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hættu á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans og/eða amlodipins meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Onduarp. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirliggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Sömuleiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipins (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onduarp hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlið, svefnhöfga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlimabjúgur. Alvarleg yfirlið geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Öryggi notkunar Onduarp og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknnum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipini.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blöðrubólga
Geðræn vandamál			Þunglyndi, kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	Sundl	Svefnhöfgi, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir	Yfirlið, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta		Hægtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	
Meltingarfæri		Kviðverkir, niðurgangur, ógleði	Uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur
Húð og undirhúð		Kláði	Exem, roði, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum) vöðvaverkir	Bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)
Nýru og þvaggfæri			Næturbvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlimabjúgur	Þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		Aukning lifrarensíma	Aukning þvagsýru í blóði

Aðrar upplýsingar um hvort lyf fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipini) geta hugsanlega einnig átt við um Onduarp, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Telmisartan

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga.
Tíðni ekki þekkt: Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðafnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Hraðtaktur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Uppþemba
Mjög sjaldgæfar: Magaóþægindi

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Aukin svítamyndun
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi

Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða.

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

²: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Amlodipín:

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir:	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðsykurshækkun,
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Utanstrýtuheilkenni
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Eyru og völungarhús	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	
Koma örsjaldan fyrir:	Hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar	
Koma örsjaldan fyrir:	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, nefslímhúðarbólga
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Breytingar á hægðavenjum
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga, magabólga
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Koma örsjaldan fyrir:	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát

Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar:	Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar:	Verkir
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar:	Þyngdaraukning, þyngdartap

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktar sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

Meðferð

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð. Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC flokkur: C09DB04.

Onduarp inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, amlodipín. Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig. Onduarp einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíníni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiotensin converting

enzyme (kínasa II) ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamla 80 mg skammtur af telmisartani angíótensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtíma meðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtiazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamla flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukslunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðafliðræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin, leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 119 mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Onduarp sem var, til marktækt meiri lækunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Onduarp leiddi til skammtaháðrar lækunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmtum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili < 90 mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunngildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinn háþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Onduarp á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Onduarp, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Onduarp var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Onduarp í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlimabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlimabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var staðfastlega minni hjá sjúklingum sem fengu Onduarp samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3 % með Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % með Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Onduarp var svipuð án tillits tilaldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Onduarp hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onduarp hjá öllum undirhópum barna við háum blóðþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Onduarp samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Premur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{dss}) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrottnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Lyfjahvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma, > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ($C_{\max}$) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (Cl_{tot}) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni. $C_{\max}$ og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum.

Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var $C_{\max}$ um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13-vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls) breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatínins), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnápíplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sást einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjameiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar.

Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtaglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sást áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músun.

Amlodipin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeðni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fitjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnnoxíð (E172),
Rautt járnnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmin,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatíneruð sterkja,
Natríumhýdroxíð,
Sorbitól (E420).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 28 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/002 (28 töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Onduarp 80 mg/5 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 5 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 337,28 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur með áþrykktu vörunúmerinu A3 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Viðbótar meðferð

Onduarp er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Onduarp er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur af Onduarp er 80 mg/10 mg, ein tafla á sólarhring. Onduarp er ætlað til langtímameðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótar meðferð

Onduarp 80 mg/5 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með Onduarp 40 mg/5 mg.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og hjúg, má skipta yfir á Onduarp 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring, t.d. til þess að auka þægindi og meðferðarhældni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar Onduarp er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Onduarp er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4). Onduarp má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Onduarp hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onduarp má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Onduarp inn með vökva.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrastarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Alvarlegur lágþrýstingur
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e.ósæðarlokupþengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Telmisartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmisartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi. Ennfremur er helmingunartími amlodipíns, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir.

Onduarp skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á mjög lágum blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrengsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Onduarp er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun Onduarp hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra.

Telmisartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

Minnskað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmisartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með Onduarp stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkefinu

Ekki má nota telmisartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá lágum blóðþrýstingi, yfirliði, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) sem afleiðingum af hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu hjá einstaklingum sem viðkvæmir eru fyrir, sérstaklega þegar lyf sem hafa áhrif á þetta kerfi eru notuð saman. Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (t.d. með því að gefa telmisartan samhliða öðrum renín-angíótensín-aldósterónkerfis blokkum) er því ekki ráðlögð. Ráðlagt er að viðhafa nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ef slík samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg.

Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

Ósæðar- og míturlökupþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar Onduarp við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrep.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er íhuguð skal meta ávinning/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vöskvaskortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlim, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Þetta lyf inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæft, skulu ekki nota Onduarp.

Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem eru algengar af þessari lyfjasamsetningu

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. Onduarp, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

Barksterar (til inntöku)

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Ekki má nota telmisartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín/1,73 m²) og er notkunin ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náið eftirlit með kalíumpéttni í sermi.

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumpéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angiotensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með péttni lítíums í sermi.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Bólguþeyðandi gígtarlyf (NSAID)

Bólguþeyðandi gígtarlyf (þ.e. acetylsalícýlsýra í bólguþeyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólguþeyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angiotensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angiotensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

Ramipril

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til 2,5-faldrar aukningar á AUC₀₋₂₄ og C_{max} ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Milliverkanir sem tengjast amlodipíni

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

CYP3A4-hemlar

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipíns um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmaþéttni amlodipíns meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipíns samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

CYP3A4-hvatar

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipín. Samhliða notkun CYP3A4-hvata (þ.e. rifampicíns og jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*)) getur leitt til lægri plasmaþéttni amlodipíns.

Greipaldín og greipaldínsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldínsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipíni til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipíns. Enn er samhliða notkun amlodipíns og greipaldíns eða greipaldínsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipíns getur aukist hjá sumum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Simvastatín

Samtímis gjöf á endurteknum skömmtum af amlodipíni með 80 mg simvastatíni leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatíni um allt að 77 % samanborið við simvastatín eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipín.

Önnur lyf

Amlodipín hefur verið notað með öryggi ásamt digoxíni, warfaríni, atorvastatíni, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidíni, ciclosporíni, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipín og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Onduarp á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir Onduarp.

Telmisartan

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3.)

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hættu á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans og/eða amlodipins meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Onduarp. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirliggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipins (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onduarp hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlið, svefnhöfga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlið geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Öryggi notkunar Onduarp og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknnum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipini.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blöðrubólga
Geðræn vandamál			Þunglyndi, kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	Sundl	Svefnhöfði, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir	Yfirlið, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti
Eyru og vöndurhús		Svimi	
Hjarta		Hægtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	
Meltingarfæri		Kviðverkir, niðurgangur, ógleði	Uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur
Húð og undirhúð		Kláði	Exem, roði, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum) vöðvaverkir	Bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)
Nýru og þvaggfæri			Næturbvaglát
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlímabjúgur	Þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		Aukning lifrarensíma	Aukning þvagsýru í blóði

Aðrar upplýsingar um hvort lyf fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipini) geta hugsanlega einnig átt við um Onduarp, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Telmisartan

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga.
Tíðni ekki þekkt: Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðafnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Hraðtaktur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Uppþemba
Mjög sjaldgæfar: Magaóþægindi

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Aukin svítamyndun
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi

Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða.

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

²: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Amlodipín:

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir:	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðsykurshækkun,
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Utanstrýtuheilkenni
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Eyru og völungarhús	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	
Koma örsjaldan fyrir:	Hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar	
Koma örsjaldan fyrir:	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, nefslímhúðarbólga
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Breytingar á hægðavenjum
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga, magabólga
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Koma örsjaldan fyrir:	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát

Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar:	Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar:	Verkir
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar:	Þyngdaraukning, þyngdartap

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktar sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

Meðferð

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa herra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð. Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC flokkur: C09DB04.

Onduarp inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, amlodipín. Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig.

Onduarp einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíníni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiotensin converting

enzyme (kínasa II) ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamla 80 mg skammtur af telmisartani angiotensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtíma meðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtiazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamla flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukslúnaðarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðafliðræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin, leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 119 mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Onduarp sem var, til marktækt meiri lækunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Onduarp leiddi til skammtaháðrar lækunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmtum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) og $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili < 90 mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunngildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini ($-22,2/-17,2$ mmHg með 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini ($-21,0/-17,6$ mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting ($-11,1/-9,2$ mmHg, $-11,3/-9,3$ mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti $-7,4/-6,5$ mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Onduarp á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Onduarp, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Onduarp var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Onduarp í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlimabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlimabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var staðfastlega minni hjá sjúklingum sem fengu Onduarp samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3 % með Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % með Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Onduarp var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Onduarp hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onduarp hjá öllum undirhópum barna við háum blóðþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Onduarp samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Premur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúmini og alfa-1 sýru glýkópróteini. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{dss}) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrottnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Lyfjahlvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma, > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ($C_{\max}$) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (Cl_{tot}) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni. $C_{\max}$ og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahlvörf amlodipins eru línuleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum.

Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var $C_{\max}$ um það bil þrefalt hærra og AUC um það bil tvöfalt hærra hjá konum en körlum.

Aldraðir

Lyfjahlvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13-víkna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínísku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls) breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatínins), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnapiplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sást einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjamiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar.

Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtaglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sást áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

Amlodipin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fíjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnoxíð (E172),
Rautt járnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmín,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatíneruð sterkja,
Natríumhýdroxíð,
Sorbitól (E420).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 28 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í fjölpakkingu með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Onduarp 80 mg/10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani og 10 mg af amlodipini (sem amlodipin besilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 337,28 mg af sorbitoli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Bláar og hvítar sporöskjulaga tveggja laga töflur með áþrykktu vörunúmerinu A4 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háum blóðþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Viðbótar meðferð

Onduarp er ætlað fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.

Skipt um meðferð

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið telmisartan og amlodipin í sitt hvorri töflunni geta í staðinn fengið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Onduarp er ein tafla á sólarhring.

Ráðlagður hámarksskammtur af Onduarp er 80 mg/10 mg, ein tafla á sólarhring. Onduarp er ætlað til langtíma meðferðar.

Samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum sjúklingum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif (sjá kafla 4.5).

Viðbótar meðferð

Onduarp 80 mg/10 mg má gefa sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á blóðþrýstingi með Onduarp 40 mg/10 mg eða Onduarp 80 mg/5 mg.

Mælt er með að aðlaga skammta af hvoru lyfi fyrir sig (þ.e. amlodipini og telmisartani) áður en breytt er í samsettu meðferðina. Íhuga má að skipta beint út einlyfjameðferð í samsetta meðferð þegar það er klínískt viðeigandi.

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með 10 mg af amlodipini og fá skammtatakmarkandi aukaverkanir eins og hjúg, má skipta yfir á Onduarp 40/5 mg einu sinni á sólarhring, þ.e. minnka skammtinn af amlodipini án þess að draga úr þeirri blóðþrýstingslækkandi heildarsvörun sem gert er ráð fyrir.

Skipt um meðferð

Sjúklingar sem fá telmisartan og amlodipin hvort í sinni töflunni geta í staðinn tekið Onduarp töflur sem innihalda sömu skammta af hvoru lyfi í einni töflu einu sinni á sólarhring, t.d. til þess að auka þægindi og meðferðarhældni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga. Litlar upplýsingar liggja fyrir um mjög aldraða sjúklinga.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með mjög skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á blóðskilun. Gæta skal varúðar þegar Onduarp er notað hjá þeim sjúklingum því amlodipin og telmisartan skiljast ekki út með blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar Onduarp er gefið sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi. Skammturinn af telmisartan á ekki að fara yfir 40 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4). Onduarp má ekki gefa sjúklingum með mjög skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Onduarp hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onduarp má taka með eða án matar. Mælt er með því að taka Onduarp inn með vökva.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Meðganga á öðrum eða síðasta þriðjungi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Gallteppusjúkdómar eða mjög skert lifrastarfsemi
- Lost (þar á meðal hjartalost)
- Alvarlegur lágþrýstingur
- Hindrun á flæði úr vinstri slegli (þ.e.ósæðarlokupþrengsli á háu stigi)
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

Ekki má nota telmisartan samhliða aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem rannsóknir hafa sýnt að er örugg á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Telmissartan skilst aðallega út í galli. Búast má við minnkaðri úthreinsun telmissartans hjá sjúklingum með gallteppusjúkdóma eða skerta lifrarstarfsemi. Ennfremur er helmingunartími amlodipíns, eins og allra kalsíumgangaloka, lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir.

Onduarp skal því nota með varúð hjá þessum sjúklingum.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á mjög lágu blóðþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa aðeins eitt starfhæft nýra og þrengsli í nýrnaslagæð þess, ef þeir fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Onduarp er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum og kreatíníni í sermi. Engin reynsla er af notkun Onduarp hjá sjúklingum sem nýlega hafa fengið ígrætt nýra.

Telmissartan og amlodipín skiljast ekki út með blóðskilun.

Minnskað blóðrúmmál í æðum

Einkenni blóðþrýstingsfalls geta komið fram, einkum eftir fyrsta skammt, hjá sjúklingum með vökva- og/eða natríumskort, t.d. vegna öflugrar þvagræsilyfjameðferðar, natríumsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta. Leiðrétta skal vökva- og/eða natríumskort áður en telmissartan er gefið. Ef blóðþrýstingsfall verður meðan á meðferð með Onduarp stendur skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsynlegt er, gefa jafnþrýstna saltlausn í æð. Meðferð má halda áfram þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkefinu

Ekki má nota telmissartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá lágu blóðþrýstingi, yfirliði, blóðkalíumhækkun og breytingum á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) sem afleiðingum af hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu hjá einstaklingum sem viðkvæmir eru fyrir, sérstaklega þegar lyf sem hafa áhrif á þetta kerfi eru notuð saman. Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (t.d. með því að gefa telmissartan samhliða öðrum renín-angíótensín-aldósterónkerfis blokkum) er því ekki ráðlögð. Ráðlagt er að viðhafa nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ef slík samhliða lyfjagjöf er talin nauðsynleg.

Aðrir sjúkdómar sem valda örvun renín-angíótensín-aldósterónkerfisins

Hjá sjúklingum, þar sem vöðvaspenna í æðaveggjum og starfsemi nýrna eru fyrst og fremst háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingum með mikla hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæðum), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengt skyndilegum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, minnkuðum þvaglátum og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni svara almennt ekki meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu. Því er ekki mælt með notkun telmissartans.

Ósæðar- og míturlökupþrengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem eru með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Hvikul hjartaöng, brátt hjartadrep

Engar upplýsingar liggja fyrir til stuðnings notkunar Onduarp við hvikulli hjartaöng, þegar hjartadrep á sér stað, eða innan mánaðar frá hjartadrep.

Hjartabilun

Í langtímasamanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE-2) á amlodipini hjá sjúklingum með hjartabilun á NYHA-stigi III og IV, sem var ekki vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin tíðari tilkynningum um lungnabjúg þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni eða versnun hjartabilunar í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með sykursýki sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykursfall átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga að hafa viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og aðlaga skammta af insúlíni eða sykursýkislyfjum eftir þörfum þegar við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Blóðkalíumhækkun getur verið lífshættuleg hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjúklingum með sykursýki, sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta aukið blóðþéttni kalíums og/eða sjúklingum með annað samhliða sjúkdómsástand.

Áður en samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er íhuguð skal meta ávinnings/áhættuhlutfallið.

Helstu áhættuþættir blóðkalíumhækkunar sem hafa þarf í huga eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi og aldur (> 70 ár)
- Samsett meðferð með einu öðru eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun, sölt sem innihalda kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf, þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (cyclosporin eða tacrolimus) og trimetoprim.
- Samhliða sjúkdómsástand, sérstaklega vöskvortur, bráð hjartabilun, efnaskiptablóðsýring, versnun nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. vegna smitsjúkdóma), frumulýsa (t.d. bráð blóðþurrð í útlím, rákvöðvalýsa eða miklir áverkar).

Fylgjast skal náið með kalíumþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Þetta lyf inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæft, skulu ekki nota Onduarp.

Annað

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil lækkun blóðþrýstings hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjartavöðva eða blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta- og æðum leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir milli lyfjanna tveggja í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum hafa komið fram í klínískum rannsóknum.

Milliverkanir sem eru algengar af þessari lyfjasamsetningu

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Atriði sem hafa skal í huga við samhliða notkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Lyf sem gætu haft blóðþrýstingslækkandi verkun

Með hliðsjón af lyfjafræðilegum eiginleikum má búast við að eftirfarandi lyf geti aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.á m. Onduarp, t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf og þunglyndislyf. Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu getur einnig versnað af áfengisnotkun.

Barksterar (til inntöku)

Draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Milliverkanir sem tengjast telmisartani

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Ekki má nota telmisartan ásamt aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín/1,73 m²) og er notkunin ekki ráðlögð hjá öðrum sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiotensín II viðtakablokkar, svo sem telmisartan, draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid, kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum, geta leitt til marktækrar aukningar á kalíum í sermi. Ef ábending er fyrir samhliða notkun þeirra vegna staðfestrar kalíumlækkunar, skal nota þau með varúð og hafa náið eftirlit með kalíumpéttni í sermi.

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á lítíumpéttni í sermi og eitrunum vegna samhliða meðferðar með lítíum og ACE-hemlum, og einnig með angiótensín II blokkum, þ.m.t. telmisartani. Ef nauðsynlegt reynist að nota slíka samsetningu er mælt með nákvæmu eftirliti með péttni lítíums í sermi.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Bólguþeyðandi gígtarlyf (NSAID)

Bólguþeyðandi gígtarlyf (þ.e. acetylsalícýlsýra í bólguþeyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólguþeyðandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angiótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort og öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi) getur samtímis gjöf angiótensín II blokka og lyfja sem hamla cýklóoxýgenasa leitt til enn frekari skerðingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja, sérstaklega hjá öldruðum. Gæta skal að nægilegri vökvaneyslu hjá sjúklingum og huga að eftirliti með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og með reglulegu millibili eftir það.

Ramipril

Í einni rannsókn leiddi samtímis gjöf telmisartans og ramiprils til 2,5-faldrar aukningar á AUC₀₋₂₄ og C_{max} ramiprils og ramiprilats. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki ljóst.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Milliverkanir sem tengjast amlodipini

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

CYP3A4-hemlar

Við samhliða notkun CYP3A4-hemilsins erytromycins hjá ungum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipins um 22% og við samhliða notkun diltiazems hjá öldruðum sjúklingum jókst plasmaþéttni amlodipins um 50%. Hins vegar er klínískt mikilvægi þessara upplýsinga ekki ljóst. Ekki er hægt að útiloka að öflugir CYP3A4-hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol og ritonavir) geti aukið plasmaþéttni amlodipins meira en diltiazem. Gæta skal varúðar við notkun amlodipins samtímis CYP3A4-hemlum. Hins vegar hafa engar aukaverkanir af völdum slíkrar milliverkunar komið fram.

CYP3A4-hvatar

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samhliða notkun CYP3A4-hvata (þ.e. rifampicins og jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*)) getur leitt til lægri plasmaþéttni amlodipins.

Greipaldin og greipaldinsafi

Þegar 20 heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu 240 ml af greipaldinsafa með einum stökum 10 mg skammti af amlodipini til inntöku, hafði það engin marktæk áhrif á lyfjahvarfafræðilega eiginleika amlodipins. Enn er samhliða notkun amlodipins og greipaldins eða greipaldinsafa ekki ráðlögð hjá sjúklingum þar sem aðgengi amlodipins getur aukist hjá sumum og getur orsakað aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Hafa skal samhliða notkun í huga

Simvastatin

Samtímis gjöf á endurteknum skömmtum af amlodipini með 80 mg simvastatini leiddi til hækkunar á útsetningu fyrir simvastatini um allt að 77 % samanborið við simvastatin eitt og sér. Þess vegna skal takmarka skammta simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá amlodipin.

Önnur lyf

Amlodipin hefur verið notað með öryggi ásamt digoxíni, warfarini, atorvastatini, sildenafili, sýrubindandi lyfjum (álhýdroxíð, magnesíumhýdroxíði og simeticoni), cimetidini, ciclosporini, sýklalyfjum og blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þegar amlodipin og sildenafil voru notuð í samsettri meðferð hafði hvort lyf fyrir sig sína eigin blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Onduarp á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið gerðar fyrir Onduarp.

Telmisartan

Ekki er mælt með notkun angiotensin II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensin II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Dýrarannsóknir á telmisartani hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um hættu af notkun angíótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi notkunar á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur eiturverkanir á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkanir á nýbura (nýrnabilun, lágur blóðþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3.)

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín II blokkar hafa verið notaðir á tveimur síðari þriðjungum meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda þungana benda ekki til þess að amlodipin eða aðrir kalsíumviðtakablokkar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar getur verið hættu á að fæðingin taki lengri tíma.

Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun telmisartans og/eða amlodipins meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun Onduarp. Önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur er betur þekkt, er ákjósanlegri, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Engin gögn úr samanburðarrannsóknum með staðlaða skammtasamsetningu eða öðru hvoru lyfinu eru fyrirliggjandi.

Sérstakar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun þar sem telmisartan og amlodipin eru notuð samhliða hafa ekki verið gerðar.

Í forklínískum rannsóknum hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum telmisartans.

Sömu leiðis hafa ekki komið fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum amlodipins (sjá kafla 5.3).

Afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar á höfði sæðisfrumna sem geta spillt fyrir frjóvgun hafa sést af völdum kalsíumblokka í forklínískum rannsóknum og rannsóknum *in vitro*. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onduarp hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir svo sem yfirlið, svefnhöfga, sundl eða svima meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar fá þessar aukaverkanir skulu þeir forðast mögulega hættuleg verkefni svo sem að aka og nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Algengustu aukaverkanirnar eru sundl og útlímabjúgur. Alvarleg yfirlið geta í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir (færri en 1 tilfelli af 1.000 sjúklingum).

Öryggi notkunar Onduarp og hve vel það þolist hefur verið metið í fimm klínískum samanburðarrannsóknnum sem tóku til fleiri en 3.500 sjúklinga. Fleiri en 2.500 þeirra fengu telmisartan í samsettri meðferð með amlodipini.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Blöðrubólga
Geðræn vandamál			Þunglyndi, kvíði, svefnleysi
Taugakerfi	Sundl	Svefnhöfði, mígreni, höfuðverkur, húðskynstruflanir	Yfirlið, úttaugakvilli, skert húðskyn, bragðskynstruflanir, skjálfti
Eyru og vöndurhús		Svimi	
Hjarta		Hægtaktur, hjartsláttarónot	
Æðar		Lágur blóðþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	
Meltingarfæri		Kviðverkir, niðurgangur, ógleði	Uppköst, ofvöxtur í tannholdi, meltingartruflanir, munnþurrkur
Húð og undirhúð		Kláði	Exem, roði, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvakrampar (sinadrættir í fótleggjum) vöðvaverkir	Bakverkir, verkir í útlimum (verkir í fótleggjum)
Nýru og þvægfæri			Næturbæglát
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlímabjúgur	Þróttleysi, brjóstverkur, þreyta, bjúgur	Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður		Aukning lifrarendíma	Aukning þvægsýru í blóði

Aðrar upplýsingar um hvort lyf fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá af öðru hvoru lyfinu (telmisartani eða amlodipini) geta hugsanlega einnig átt við um Onduarp, jafnvel þó að þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Telmisartan

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Sýking í efri hluta öndunarfæra, þar með talin kokbólga og skútabólga, þvagfærasýking, þar með talin blöðrubólga.
Tíðni ekki þekkt: Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð, eosínfíklafjöld

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi, bráðafnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun (hjá sjúklingum með sykursýki)

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Hraðtaktur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Meltingarfæri

Sjaldgæfar: Uppþemba
Mjög sjaldgæfar: Magaóþægindi

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrarkvilli

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Aukin svítamyndun
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur (sem leiddi til dauða), lyfjaútpot, eitrunarútpot, ofsakláði

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Skert nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi

Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði, minnkun á blóðrauða.

¹: aukaverkunin getur verið vegna tilviljunar eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt

²: flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Amlodipín:

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir:	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir:	Blóðsykurshækkun,
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Geðsveiflur
Mjög sjaldgæfar	Rugl
Taugakerfi	
Koma örsjaldan fyrir:	Utanstrýtuheilkenni
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
Hjarta	
Koma örsjaldan fyrir:	Hjartadrep, hjartsláttaróregla, sleglahraðsláttur, gáttatif
Æðar	
Koma örsjaldan fyrir:	Æðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, nefslímhúðarbólga
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Breytingar á hægðavenjum
Koma örsjaldan fyrir:	Brisbólga, magabólga
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabólga, gula, hækkun lifrarensíma (yfirleitt í samræmi við gallteppu)
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, óhófleg svitamyndun
Koma örsjaldan fyrir:	Ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, ofsakláði, húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni, ljósnæmi
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Truflanir á þvaglátum, tíð þvaglát

Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar:	Brjóstastækkun hjá karlmönnum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar:	Verkir
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar:	Þyngdaraukning, þyngdartap

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar líkist yfirdrífnum lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins. Gert er ráð fyrir að mest áberandi einkenni ofskömmtnunar telmisartans séu lágur blóðþrýstingur og hraðtaktur, en hægtaktur, sundl, aukning kreatíníns í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig verið skráð. Ofskömmtnun amlodipíns getur leitt til óhóflegrar útæðavíkkunar og hugsanlega hraðtaktar sem viðbragða við því. Greint hefur verið frá umtalsverðri og að öllum líkindum langvinnri lækun blóðþrýstings sem leiddi til losts sem var banvænt.

Meðferð

Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð við einkennum sem og stuðningsmeðferð. Meðferðin fer eftir því hve langt er liðið frá inntöku lyfsins og því hve alvarleg einkennin eru. Mælt er með framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol geta komið að gagni við meðferð ofskömmtnunar bæði telmisartans og amlodipíns.

Hafa skal reglulegt eftirlit með söltum og kreatíníni í sermi. Ef blóðþrýstingur fellur skal leggja sjúklinginn útaf og hafa hærra undir fótleggjum og gefa sölt og vökva án tafar. Veita skal stuðningsmeðferð. Gagnlegt getur verið að gefa kalsíumglúkónat í bláæð til þess að vinna gegn áhrifum kalsíumgangaloka. Telmisartan og amlodipín verða ekki fjarlægð með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, angiótensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangalokum, ATC flokkur: C09DB04.

Onduarp inniheldur tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með mismunandi verkunarhátt sem lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: angiótensín II viðtakablokka, telmisartan, og tvíhýdróprýridínkalsíumgangaloka, amlodipín. Samsetning þessara lyfja hefur samanlagða blóðþrýstingslækkandi verkun sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyf fyrir sig. Onduarp einu sinni á sólarhring veitir virka og stöðuga lækun á blóðþrýstingi á sólarhringsskammtabilinu.

Telmisartan

Telmisartan er sértækur angiótensín II viðtakablokki (á undirflokk AT₁), sem er virkur eftir inntöku. Þekkt áhrif angiótensíns II eru tengd AT₁ undirflokki viðtaka sem telmisartan binst sterklega og hrindir angiótensíníni II frá. Telmisartan hefur ekki að hluta til örvandi áhrif á AT₁ viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁ viðtakann. Bindingin er langtímabinding. Telmisartan hefur ekki sækni í aðra viðtaka, hvorki AT₂ né aðra minna skilgreinda AT viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt né áhrif þeirra á hugsanlega oförvun af völdum angiótensíns II, en blóðþéttni þess eykst af völdum telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka fyrir tilstilli telmisartans. Telmisartan hamlar ekki reníni í plasma hjá mönnum og blokkar ekki jónagöng. Telmisartan hamlar ekki angiotensin converting

enzyme (kínasa II) ensíminu sem einnig brýtur niður bradykinin. Því er ekki búist við því að það auki bradykininmiðlaðar aukaverkanir.

Hjá mönnum hamla 80 mg skammtur af telmisartani angiotensín II miðlaðri blóðþrýstingshækkun nánast fullkomlega. Hömlunaráhrifin eru viðvarandi í sólarhring og eru mælanleg í allt að tvo sólarhringa.

Eftir fyrsta skammt af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrifin smám saman fram innan 3 klukkustunda. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 4 til 8 vikum eftir upphaf meðferðar og er viðvarandi meðan á langtíma meðferð stendur.

Blóðþrýstingslækkandi áhrifin eru stöðug og til staðar í sólarhring eftir lyfjagjöf, þ.m.t. síðustu 4 klst. fyrir næsta skammt eins og sýnt hefur verið fram á með stöðugum blóðþrýstingsmælingum. Þetta er staðfest með því að hlutfall lægstu og hæstu mælingar er yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tilhneiging til fylgni milli skammta og þess tíma sem tekur að ná upphafsgildum blóðþrýstings í slagbili er greinileg. Gögn um blóðþrýsting í lagbili stangast á hvað þetta varðar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan blóðþrýsting bæði í slagbili og lagbili án þess að hafa áhrif á hjartsláttarhraða. Enn á eftir að skilgreina hve stór þáttur þvagræsing og aukning útskilnaðar natríums er í blóðþrýstingslækkandi verkun lyfsins. Blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans er sambærileg við blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (sem sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum með samanburði telmisartans við amlodipin, atenolol, enalapril, hýdróklórtiazíð og lisinopril).

Ef meðferð með telmisartan er hætt skyndilega nær blóðþrýstingur yfirleitt þeim gildum sem hann var í fyrir meðferð á nokkrum dögum án skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar.

Tíðni þurrs hósta var marktækt lægri hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá þeim sem fengu ACE-blokka í klínískum rannsóknum þar sem gerður var beinn samanburður á þessum tveimur mismunandi blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Amlodipin

Amlodipin lokar fyrir innflæði kalsíumjóna og er í flokki tvíhýdrópýridína (lokar hægum kalsíumgöngum; kalsíumgangaloki) og hamla flæði kalsíumjóna um frumuhimnuna í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, en það dregur úr mótstöðu í útæðum og þar með úr blóðþrýstingi. Niðurstöður rannsókna benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset tvíhýdrópýridíns og bindiset sem ekki binda tvíhýdrópýridín. Amlodipin er tiltölulega sértækt á æðar og hefur því meiri áhrif á vöðvafrumur í sléttum vöðvum í æðum en á hjartavöðvafrumur.

Hjá sjúklingum með háþrýsting hefur lyfjagjöf einu sinni á sólarhring klínískt marktæka blóðþrýstingslækkandi verkun, bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, í heilan sólarhring. Vegna þess að verkun hefst rólega veldur gjöf amlodipins ekki skyndilegu blóðþrýstingsfalli. Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi leiddu meðferðarskammtar af amlodipini til minni mótstöðu í nýrnaæðum, aukins gaukslunarhraða og virks plasmaflæðis um nýru án breytinga á síunarhlutfalli eða próteina í þvagi.

Amlodipin hefur ekki verið sett í samband við nein óæskileg áhrif á efnaskipti eða breytingar á blóðfitum og má gefa það sjúklingum með astma, sykursýki og þvagsýrugigt.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Blóðafliðræðilegar rannsóknir og klínískar samanburðarrannsóknir byggðar á álagsprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki II-IV hafa sýnt að amlodipin leiddi ekki til klínískrar versunar samkvæmt álagsþoli, útfallshlutfalli vinstri slegils og klínískum einkennum.

Samanburðarrannsókn með lyfleysu (PRAISE), sem gerð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV sem fengu digoxin, þvagræsilyf og ACE-hemla sýndi að amlodipin, leiddi ekki til aukinnar dánartíðni eða samanlagðrar dánartíðni og sjúkleika vegna hjartabilunar.

Við langtímaeftirfylgni hafði amlodipin engin áhrif á heildardánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í samanburðarrannsókn á því og lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA-flokki III-IV án klínískra einkenna eða hlutlægra greininga sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms á stöðugum skömmtum af ACE-hemlum digitalis og þvagræsilyfjum. Í þessum sama hópi tengdist amlodipin aukinni tíðni lungnabjúgs þrátt fyrir að ekki væri marktækur munur á tíðni versnandi hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Telmisartan/amlodipin

Í 8 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, þáttaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á tveimur samhliða hópum sem tók til 1.461 sjúklings með allt frá vægum háþrýstingi til mikils háþrýstings (meðalþrýstingur í lagbili í sitjandi stöðu var ≥ 95 og < 119 mmHg) leiddi meðferð, með hvorri skammtasamsetningu Onduarp sem var, til marktækt meiri lækunar á blóðþrýstingi bæði í lagbili og slagbili og hærri tíðni stjórnar á blóðþrýstingi, en meðferð með hvoru lyfi fyrir sig.

Meðferð með Onduarp leiddi til skammtaháðrar lækunar á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af meðferðarskömmtum á öllu skammtabilinu. Lækkunin var -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) og -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Lækkun á blóðþrýstingi í lagbili < 90 mmHg náðist hjá 71,6%, 74,8%, 82,1% og 85,3% sjúklinga í hverju tilviki fyrir sig. Gildin voru aðlöguð að grunngildum og landi.

Megnið af blóðþrýstingslækkuninni náðist innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Í undirhópi 1.050 sjúklinga með miðlungsmikinn eða mikinnháþrýsting (lagbilsþrýstingur ≥ 100 mmHg) sýndu 32,7 – 51,8% nægilega svörun við einlyfjameðferð með annaðhvort telmisartani eða amlodipini. Meðalbreytingar sem fram komu á blóðþrýstingi í slagbili/lagbili af samsettri meðferð með 5 mg af amlodipini (-22,2/-17,2 mmHg með 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg með 80 mg/5 mg) voru sambærilegar eða meiri en þær breytingar sem komu fram með 10 mg af amlodipini (-21,0/-17,6 mmHg) og drógu einnig marktækt úr tíðni bjúgs (1,4% af 40 mg/5 mg; 0,5% af 80 mg/5 mg; 17,6% með 10 mg af amlodipini).

Sjálfvirkar blóðþrýstingsmælingar hjá undirhópi 562 sjúklinga á göngudeild staðfestu þær niðurstöður sem sáust við sólarhringsmælingar á slagbils- og lagbilsþrýstingi sem voru gerðar á sjúkrahúsi.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 1.097 sjúklingar með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 5 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/5 mg eða 80 mg/5 mg) eða amlodipin eitt sér (5 mg eða 10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir báða styrkleika amlodipins einlyfjameðferðar í að lækka slagbils- og lagbilsþrýsting (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg með 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg á móti -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg með amlodipini 5 mg og 10 mg og hærri tíðni stjórnunar á blóðþrýstingi í lagbili samanborið við einlyfjameðferðirnar í hvoru tilviki fyrir sig (56,7%, 63,8% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg á móti 42%, 56,7% með amlodipini 5 mg og 10 mg). Tíðni bjúgs var marktækt lægri með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg samanborið við amlodipin 10 mg (4,4% á móti 24,9% í hvoru tilviki fyrir sig).

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virku lyfi og samhliða hópum fengu alls 947 sjúklingar, með allt frá vægum til mikils háþrýstings, sem fengu ekki fullnægjandi meðferð með 10 mg af amlodipini, Onduarp (40 mg/10 mg eða 80 mg/10 mg) eða amlodipin eitt sér (10 mg). Eftir 8 vikna meðferð höfðu báðir styrkleikar samsetta lyfsins tölfræðilega marktæka yfirburði yfir amlodipin einlyfjameðferð í að lækka lagbils- og slagbilsþrýsting (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti -7,4/-6,5 mmHg með 10 mg af amlodipini) og hærri tíðni blóðþrýstings í lagbili innan eðlilegra marka samanborið við einlyfjameðferð (63,7%, 66,5% með 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg á móti 51,1% með 10 mg af amlodipini).

Í tveimur samsvarandi opnum langtímaeftirfylgnirannsóknum sem stóðu í 6 mánuði til viðbótar hélst verkun Onduarp á rannsóknartímanum. Ennfremur kom í ljós að sumir sjúklinganna sem ekki fengu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með Onduarp, 40 mg/10 mg, náðu meiri lækkun á blóðþrýstingi þegar skammturinn af Onduarp var aukinn í 80 mg/10 mg.

Heildartíðni aukaverkana af Onduarp í klínísku rannsóknunum var lág, en aðeins 12,7% sjúklinga á meðferð fengu aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar voru útlimabjúgur og sundl, sjá einnig kafla 4.8. Skráðar aukaverkanir voru í samræmi við þær aukaverkanir sem búist var við m.t.t. öryggis notkunar telmisartans og amlodipins. Engar nýjar eða alvarlegri aukaverkanir komu fram. Tíðni bjúgs (útlimabjúgs, almenns bjúgs og bjúgs) var staðfastlega minni hjá sjúklingum sem fengu Onduarp samanborið við sjúklinga sem fengu 10 mg af amlodipini. Í þáttuðu rannsókninni var tíðni bjúgs 1,3 % með Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % með Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4% með 10 mg af amlodipini. Hjá sjúklingum sem ekki náðu bestu mögulegu stjórn á blóðþrýstingi með 5 mg af amlodipini var tíðni bjúgs 4,4% með 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9% með 10 mg af amlodipini.

Blóðþrýstingslækkandi verkun Onduarp var svipuð án tillits til aldurs og kyns og var einnig svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Onduarp hefur ekki verið rannsakað hjá öðrum sjúklingahópum en sjúklingum með háan blóðþrýsting. Telmisartan hefur verið rannsakað í viðamikilli (large outcome study) rannsókn hjá 25.620 sjúklingum í mikill hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (ONTARGET). Amlodipin hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna stöðuga hjartaöng, hjartaöng vegna æðakrampa og kransæðasjúkdóm sem staðfestur hefur verið með æðamyndatöku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Onduarp hjá öllum undirhópum barna við háum blóðþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lyfjasamsetningarinnar með staðlaðri skammtasamsetningu

Hraði og umfang frásogs Onduarp samsvarar aðgengi telmisartans og amlodipins þegar þau eru gefin í töflum hvort í sínu lagi.

Frásog

Frásog telmisartans er hratt þó að magn þess sem frásogast sé breytilegt. Heildaraðgengi telmisartans er að meðaltali um 50%. Þegar telmisartan er tekið með mat er minnkun svæðisins undir plasmabéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) telmisartans á bilinu u.þ.b. 6% (40 mg skammtur) til u.þ.b. 19% (160 mg skammtur). Premur klukkustundum eftir inntöku er plasmabéttni svipuð hvort sem telmisartan er tekið á fastandi maga eða með mat.

Eftir gjöf meðferðarskammta til inntöku frásogast amlodipin vel og næst hámarksblóðþéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er áætlað á bilinu 64 til 80%. Aðgengi amlodipins er óháð máltíðum.

Dreifing

Telmisartan er að stórum hluta bundið plasmapróteinum (> 99,5%), aðallega albúminu og alfa-1 sýru glýkópróteinu. Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{dss}) er að meðaltali um það bil 500 l.

Dreifingarrúmmál amlodipins er um það bil 21 l/kg. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að um það bil 97,5% amlodipins í blóði er bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með háþrýsting.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu við glúkúróníð upprunalega lyfsins. Ekki hefur verið sýnt fram á neina lyfjafræðilega virkni samtengda umbrotsefnisins.

Amlodipin umbrottnar ítarlega í lifur (um það bil 90%) í óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Lyfjahlvörf telmisartans einkennast af tvífasa niðurbroti með endanlegan helmingunartíma, > 20 klukkustundir. Hámarksplasmaþéttni ($C_{\max}$) og að minna leyti AUC-gildi aukast með skammti, en þó ekki hlutfallslega. Ekkert bendir til klínískt mikilvægrar uppsöfnunar telmisartans þegar það er tekið í ráðlögðum skömmtum. Plasmaþéttni var hærri hjá konum en körlum án áhrifa á verkun sem máli skiptu.

Eftir inntöku (og eftir gjöf í bláæð) útskilst telmisartan nær eingöngu í hægðum, aðallega sem óbreytt efnasamband. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi < 1% af skammtinum. Heildarúthreinsun úrplasma (Cl_{tot}) er mikil (um það bil 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðflæði í lifur (um 1.500 ml/mín.).

Brotthvarf amlodipins úr plasma er tvífasa með endanlegan helmingunartíma um það bil 30 til 50 klst. sem samræmist lyfjagjöf einu sinni á sólarhring. Plasmaþéttni við jafnvægi næst eftir samfellda gjöf í 7-8 sólarhringa. Tíu prósent af upphaflegu amlodipini og 60% af umbrotsefnum amlodipins útskiljast í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er búist við að sú litla minnkun sem verður á AUC fyrir telmisartan dragi úr verkun meðferðar. Ekkert línulegt sambengi er milli skammta og plasmaþéttni. $C_{\max}$ og í minna mæli AUC aukast en ekki hlutfallslega við skammta stærri en 40 mg.

Lyfjahlvörf amlodipins eru línuleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf hjá börnum.

Kyn

Munur var á plasmaþéttni telmisartans og var $C_{\max}$ um það bil þrefalt herra og AUC um það bil tvöfalt herra hjá konum en körlum.

Aldraðir

Lyfjahlvörf telmisartans hjá öldruðum eru í engu frábrugðin því sem þau eru hjá yngri sjúklingum. Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá öldruðum og hjá yngri einstaklingum. Hjá öldruðum er úthreinsun telmisartan heldur minni og þar af leiðir að AUC-gildi hækkar og helmingunartími útskilnaðar lengist.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi tvöfaldaðist plasmaþéttni telmisartans. Hins vegar var plasmaþéttni minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru í blóðskilun. Telmisartan er að miklu leyti bundið plasmapróteinum hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og er ekki hægt að fjarlægja það með blóðskilun. Helmingunartími útkilnaðar er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahlvörf amlodipins verða ekki fyrir marktækum breytingum vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi sýndu allt að 100% aukningu á heildaraðgengi telmisartans. Helmingunartími útskilnaðar telmisartans er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi hafa minnkaða úthreinsun amlodipins og þar af leiðandi um það bil 40-60% aukningu á AUC.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem forklínískar upplýsingar um eiturverkanir telmisartans og amlodipins sýna að þær skarast ekki var ekki búist við auknum eiturverkunum af samsetningu lyfjanna. Þetta hefur verið staðfest með fremur langvarandi (13-vikna) rannsókn á eiturverkunum hjá rottum, þar sem skammtar sem voru 3,2/0,8; 10/2,5 og 40/10 mg/kg af telmisartani og amlodipini voru prófaðir.

Forklínískar upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort lyf í þessari lyfjasamsetningu með stöðluðum skömmtum fara hér á eftir.

Telmisartan

Í forklínískum rannsóknum ollu skammtar, sem gáfu sambærilega útsetningu fyrir lyfinu og verður á klínisku skammtabili, lækkun gilda fyrir rauð blóðkorn (fækkun rauðra blóðkorna, lækkun hemóglóbíns og lækkun blóðkornahlutfalls) breytingum á blóðflæði nýrna (hækkun BUN (blood urea nitrogen) og kreatínins), sem og hækkun kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum varð víkkun og rýrnun á nýrnápíplum. Skemmdir á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólgur) sást einnig hjá rottum og hundum. Komið var í veg fyrir þessar lyfjameiðluðu aukaverkanir, sem þekktar eru úr forklínískum rannsóknum bæði á ACE-hemlum og angíótensín II viðtakahemlum, með gjöf saltvatns til drykkjar.

Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og ofvöxtur/offjölgun „juxtaglomerular“ frumna í nýrum. Þessar breytingar, sem einnig eru þekkt áhrif lyfja í flokki ACE-hemla og annarra angíótensín II viðtakahemla, virðast ekki vera klínískt mikilvægar.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, en við eitrunarskammtastærðir telmisartans sást áhrif á þroska eftir fæðingu afkvæma, svo sem minni líkamsþyngd og síðkomin opnun augna.

Ekkert benti til stökkbreytingarvaldandi áhrifa eða mikilvægra litningasundrandi áhrifa í *in vitro* rannsóknum og engar vísbendingar voru um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

Amlodipin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum sást seinkun á goti, erfitt got og minnkuð lifun fóstura og unga við stóra skammta. Engin áhrif komu fram á fitjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með amlodipinmaleati til inntöku (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum sem voru allt að 10 mg af amlodipini/kg/sólarhring (um tífaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 10 mg/sólarhring á grundvelli mg/m²).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða,
Brilliant blue FCF (E 133),
Svart járnnoxíð (E172),
Rautt járnnoxíð (E172),
Magnesíumsterat,
Maíssterkja,
Meglúmín,
Örkristallaður sellulósi,
Póvídón (K25),
Forgelatíneruð sterkja,
Natríumhýdroxíð,
Sorbitól (E420).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Töflurnar á einungis að taka úr þynnunum rétt fyrir inntöku.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynnur (PA/Al/PVC/Al) í öskju sem inniheldur 28 töflur eða ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur (PA/Al/PVC/Al) í fjölpakningu með 360 (4 pökkum með 90 x 1) töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 40 mg/5 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 40 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/001 (28 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onduarp 40 mg/5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna með 7 töflum - 40 mg/5 mg

1. HEITI LYFS

Onduarp 40 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÚDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 40 mg/10 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 40 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/002 (28 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onduarp 40 mg/10 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynna með 7 töflum - 40 mg/10 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 40 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 80 mg/5 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/003 (28 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onduarp 80 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLUR) –
ÁN BLUE BOX - 80 mg/5 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hluti fjölpakkningar sem samanstendur af 4 pakkningum, hver inniheldur 90 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onduarp 80 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLUR) PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 80 mg/5 mg

1. HEITI LYFS

Onduarp 80 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking sem samanstendur af 4 þakkingum, hver inniheldur 90 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onduarp 80 mg/5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynna með 7 töflum - 80 mg/5 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Stakskammtapynna með 10 töflum - 80 mg/5 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/5 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 80 mg/10 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/729/005 (28 töflur)...

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onduarp 80 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLUR) –
ÁN BLUE BOX - 80 mg/10 mg**

1. HEITI LYFS

Onduarp 80 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hluti fjölpakkningar sem samanstendur af 4 pakkningum, hver inniheldur 90 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onduarp 80 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU MEÐ 360 (4 PAKKNINGAR MEÐ 90 x 1 TÖFLUR) PAKKAÐ SAMAN – MEÐ BLUE BOX - 80 mg/10 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besilat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking sem samanstendur af 4 þakkingum, hver inniheldur 90 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Onduarp 80 mg/10 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna með 7 töflum - 80 mg/10 mg

1. HEITI LYFS

Onduarp 80 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Stakskammtapynna með 10 töflum - 80 mg/10 mg****1. HEITI LYFS**

Onduarp 80 mg/10 mg töflur
telmisartan/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÚDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Onduarp 40 mg/5 mg töflur

Telmisartan/amlodipin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onduarp
3. Hvernig nota á Onduarp
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onduarp
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað

Onduarp töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítensín II viðtakablokkar. Angítensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman. Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Onduarp er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

2. Áður en byrjað er að nota Onduarp

Ekki má nota Onduarp

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Onduarp snemma á meðgöngu – sjá kaflann Varnaðarorð og varúðarreglur og kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galls úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting (þ.m.t. lost).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með Rasilez.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Onduarp.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrарsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkun aldósterón-gildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Onduarp:

- ef þú ert að nota Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.
- ef þú ert að nota digoxín.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Onduarp.

Börn og unglingar

Notkun Onduarp hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Onduarp

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun Onduarp samtímis notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- ACE hemlar, angiotensín II viðtaka blokkar, renín hemlar.
- Bólguþandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklósprórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicín, jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Erytromycin (sýklalyf).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.

- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Onduarp minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Onduarp getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf). Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Notkun Onduarp með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Onduarp. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipins hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp.

Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Onduarp áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Onduarp. Ekki er mælt með notkun Onduarp snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Onduarp hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

Onduarp inniheldur sorbitól.

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir ákveðnum tegundum af sykrum, skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

3. Hvernig nota á Onduarp

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 1 tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Onduarp töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Onduarp með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Hægur hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Onduarp

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Onduarp

Mikilvægt er að þú takir Onduarp á hverjum degi þar til lækinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Onduarp of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun), er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum, ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Onduarp.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):
Sundl, ökklabjúgur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):
Syfja, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bjúgur, hækkuð gildi lifrarensíma.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):
Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnpurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, lasleiki, hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið við notkun Onduarp.

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):
Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppþemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosíníklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi*, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), aukning kreatínfosfókínasa í blóði.

*Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin:

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Rugl

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarendíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blöðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Onduarp

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Fjarlægjið Onduarp töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onduarp inniheldur

- Virku innihaldefnin eru telmisartan og amlodipin.
Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem besýlat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), magnesíumsterat, maísssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja, natriumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Onduarp og pakkningastærðir

Onduarp 40 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla með áþrykktu vörunúmerinu A1 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

Onduarp er fáanlegt í öskju sem inniheldur 28 töflur í ál/álþynnum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Onduarp 40 mg/10 mg töflur

Telmisartan/amlodipin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onduarp
3. Hvernig nota á Onduarp
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onduarp
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað

Onduarp töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítóensín II viðtakablokkar. Angítóensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítóensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman. Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Onduarp er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

2. Áður en byrjað er að nota Onduarp

Ekki má nota Onduarp

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Onduarp snemma á meðgöngu – sjá kaflann Varnaðarorð og varúðarreglur og kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting (þ.m.t. lost).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með Rasilez.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Onduarp.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrарsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósterómgildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Onduarp:

- ef þú ert að nota Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.
- ef þú ert að nota digoxín.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Onduarp.

Börn og unglingar

Notkun Onduarp hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Onduarp

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun Onduarp samtímis notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur). ACE hemlar, angíótensín II viðtaka blokkar, renín hemlar.
- Bólguýðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cyklóspórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicín, jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Erytromycin (sýklalyf).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkuð gildi kólesteróls.
- Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.

- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Onduarp minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Onduarp getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf). Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Notkun Onduarp með mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Onduarp. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipins hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Onduarp áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Onduarp. Ekki er mælt með notkun Onduarp snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Onduarp hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

Onduarp inniheldur sorbitól.

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir ákveðnum tegundum af sykrum, skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

3. Hvernig nota á Onduarp

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 1 tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Onduarp töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Onduarp með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vanga á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Hægur

hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Onduarp

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ef hætt er að nota Onduarp

Mikilvægt er að þú takir Onduarp á hverjum degi þar til lækinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Onduarp of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarf nast tafarlausrar læknismeðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun), er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum, ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Onduarp.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

Sundl, öklabjúgur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Sýking, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bjúgur, hækkuð gildi lifrarendis.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, lasleiki, hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið við notkun Onduarp.

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvæfi), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppbemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosínfíklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi*, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), aukning kreatínfosfókínasa í blóði.

*Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin:

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Rugl

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarendíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Onduarp

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Fjarlægjið Onduarp töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onduarp inniheldur

- Virku innihaldefnin eru telmisartan og amlodipin.
Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem besýlat).
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172), magnesíumsterat, maísssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja, natriumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Onduarp og pakkningastærðir

Onduarp 40 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla með áþrykktu vörunúmerinu A2 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

Onduarp er fáanlegt í öskju sem inniheldur 28 töflur í ál/álþynnum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Onduarp 80 mg/5 mg töflur
Telmisartan/amlodipin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onduarp
3. Hvernig nota á Onduarp
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onduarp
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað

Onduarp töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angiotensín II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angiotensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman. Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Onduarp er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

2. Áður en byrjað er að nota Onduarp

Ekki má nota Onduarp

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Onduarp snemma á meðgöngu – sjá kaflann Varnaðarorð og varúðarreglur og kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting (þ.m.t. lost).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með Rasilez.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Onduarp.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkun aldósterón-gildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Onduarp:

- ef þú ert að nota Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.
- ef þú ert að nota digoxín.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Onduarp.

Börn og unglingar

Notkun Onduarp hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Onduarp

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun Onduarp samtímis notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litium til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- ACE hemlar, angiotensín II viðtaka blokkar, renín hemlar.
- Bólguþæðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklósprórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicín, jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Erytromycin (sýklalyf).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.

- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Onduarp minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Onduarp getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf). Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Notkun Onduarp mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Onduarp. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Onduarp áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Onduarp. Ekki er mælt með notkun Onduarp snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Onduarp hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

Onduarp inniheldur sorbitól.

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir ákveðnum tegundum af sykrum, skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

3. Hvernig nota á Onduarp

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 1 tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Onduarp töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Onduarp með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Hægur

hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Onduarp

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ef hætt er að nota Onduarp

Mikilvægt er að þú takir Onduarp á hverjum degi þar til lækinn gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Onduarp of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun), er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum, ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Onduarp.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

Sundl, ökklabjúgur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Sýking, mígreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hæfur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bjúgur, hækkuð gildi lifrarendis.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, lasleiki, hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið við notkun Onduarp:

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvæf), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppbemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):
Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosínfíklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi*, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), aukning kreatínfosfókínasa í blóði.

*Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin:

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):
Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):
Rugl

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):
Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarendíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Onduarp

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Fjarlægjið Onduarp töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onduarp inniheldur

Virku innihaldsefnin eru telmisartan og amlodipin.

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (sem besýlat).

Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Onduarp og pakkningastærðir

Onduarp 80 mg/5 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla með áþrykktu vörunúmerinu A3 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

Onduarp er fáanlegt í öskju sem inniheldur 28 töflur í ál/álþynnum og í öskju sem inniheldur 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Onduarp 80 mg/10 mg töflur

Telmisartan/amlodipin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onduarp
3. Hvernig nota á Onduarp
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onduarp
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onduarp og við hverju það er notað

Onduarp töflur innihalda tvö virk efni sem heita telmisartan og amlodipin. Bæði þessi efni hjálpa til við að stjórna blóðþrýstingi:

- Telmisartan tilheyrir flokki lyfja sem kallast angítóensín II viðtakablokkar. Angítóensín II er efni sem líkaminn framleiðir og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Telmisartan hemur áhrif angítóensíns II.
- Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem kallast kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi sem veldur því að æðarnar dragast ekki saman. Þannig vinna bæði lyfin saman gegn æðasamdrætti. Afleiðing þessa er að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Onduarp er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting

- hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini einu sér.
- hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið telmisartan og amlodipin sitt í hvorri töflunni og vilja í staðinn geta tekið sömu skammta í einni töflu.

Ef hár blóðþrýstingur er ekki meðhöndlaður getur hann valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og aukið hættu sjúklinga á að fá alvarlega sjúkdóma eins og hjartaáfall, hjarta- eða nýrnabilun, heilablæðingu eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

2. Áður en byrjað er að nota Onduarp

Ekki má nota Onduarp

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða amlodipini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum lyfjum af flokki dihydropyridina (ein tegund kalsíumgangaloka).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Onduarp snemma á meðgöngu – sjá kaflann Varnaðarorð og varúðarreglur og kaflann um meðgöngu.)

- ef þú ert með alvarleg lifrарvandanál eða gallteppu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru).
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting (þ.m.t. lost).
- ef þú ert með lítið útfall hjarta vegna alvarlegs hjartakvilla.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með Rasilez.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Onduarp.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma fengið einhvern af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaprenging (prenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkun aldósterón-gildi (sem getur valdið uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur getur komið fram við vökvaskort (óhóflega mikið tap líkamsvökva) eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.
- Ósæðarþrengsli.
- Brjóstverkur frá hjarta einnig í hvíld eða við lágmarksáreynslu (hvikul hjartaöng).
- Innan fjögurra vikna frá hjartaáfalli.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Onduarp:

- ef þú ert að nota Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.
- ef þú ert að nota digoxín.

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Onduarp.

Börn og unglingar

Notkun Onduarp hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Onduarp

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun Onduarp samtímis notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur).
- ACE hemlar, angiotensín II viðtaka blokkar, renín hemlar.
- Bólguþæðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cýklósprórín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Rifampicín, jónsmessurunni (*Hypericum perforatum*).
- Lyf notuð við HIV/AIDS (t.d. ritonavir) eða við meðferð sveppasýkinga (t.d. ketoconazol).
- Erytromycin (sýklalyf).
- Diltiazem (hjartalyf).
- Simvastatin til að meðhöndla hækkun gildi kólesteróls.
- Rasilez, lyf sem er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.

- Digoxín.

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur verkun Onduarp minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, t.d. asetýlsalicýlsýra eða íbúprófen) eða barkstera.

Onduarp getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baclofen, amifostin, geðrofslyf eða þunglyndislyf). Blóðþrýstingslækkun getur orðið enn meiri af völdum áfengis. Þú getur fundið fyrir þessu sem svima þegar staðið er upp.

Notkun Onduarp mat eða drykk

Sjá kafla 3.

Ekki má neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Onduarp. Það er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni blóðþéttni virka efnisins amlodipíns hjá sumum sjúklingum og geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif Onduarp.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Onduarp áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og ráðleggja þér að taka annað lyf í stað Onduarp. Ekki er mælt með notkun Onduarp snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstgjöf. Ekki er mælt með notkun Onduarp hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir aukaverkunum eins og yfirliði, syfju, sundli eða svima við meðferð við háþrýstingi. Finnir þú fyrir þessum aukaverkunum skaltu hvorki aka né nota vélar.

Onduarp inniheldur sorbitól.

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir ákveðnum tegundum af sykrum, skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

3. Hvernig nota á Onduarp

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 1 tafla á dag. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taktu Onduarp töfluna úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Taka má Onduarp með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg/5 mg tafla eða 40 mg/10 mg tafla einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vanga á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku. Þú gætir fundið fyrir lágum blóðþrýstingi og hröðum hjartslætti. Hægur

hjartsláttur, sundl, skert nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, einnig hefur verið greint frá verulega lækkuðum blóðþrýstingi til lengri tíma ásamt losti og dauðsfalli.

Ef gleymist að taka Onduarp

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur, taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn dag er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ef hætt er að nota Onduarp

Mikilvægt er að þú takir Onduarp á hverjum degi þar til lækningin gefur fyrirmæli um annað. Finnist þér áhrifin af Onduarp of mikil eða of lítil skaltu ráðfæra þig við lækningu eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarf nast tafarlausrar lækningeðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking (oft kallað blóðeitrun), er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum, ofsabjúgur (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Komið hefur fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans eingöngu, hins vegar er ekki hægt að útiloka að það eigi einnig við Onduarp.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

Sundl, öklabjúgur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Sýking, mágreni, höfuðverkur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, svimi, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot, lágþrýstingur, svimi þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur), roði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, kláði, liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, erfiðleikar við að ná stinningu, slappleiki, brjóstverkir, þreyta, bjúgur, hækkuð gildi lifrarentsímá.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Sýking í þvagblöðru, depurð (þunglyndi), kvíði, svefnleysi, yfirlið, taugaskemmdir í höndum eða fótum, minnkað snertiskyn, truflanir á bragðskyni, skjálfti, uppköst, ofvöxtur í tannholdi, óþægindi í kviðarholi, munnþurrkur, exem (húðkvilli), hörundsroði, útbrot, bakverkir, verkir í fótleggjum, þvaglátsþörf að nóttu, lasleiki, hækkuð gildi þvagsýru í blóðinu.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun telmisartans eða amlodipins sem gætu einnig komið við notkun Onduarp.

Telmisartan

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum þegar telmisartan var tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvæf), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, mæði, uppbemba, aukin svitamyndun, nýrnaskemmdir þar á meðal skyndileg bráð nýrnabilun, aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):
Aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum (eosínfíklafjöld), blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, hvæsandi öndun, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykur (hjá sjúklingum með sykursýki), sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, magaóþægindi, óeðlileg lifrarstarfsemi*, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, bólga í sinum, flensulík einkenni (t.d. vöðvaverkur, almenn vanlíðan), minnkun á blóðrauða (hemóglóbíni), aukning kreatínfosfókínasa í blóði.

*Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi og lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu telmisartans komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun.

Amlodipin:

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar þegar amlodipin hefur verið tekið eitt og sér:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):
Geðsveiflur, sjónskerðing, eyrnasuð, mæði, nefslímhúðarbólga, breytingar á hægðavenjum, hárlos, óvenjuleg marblettamyndun og blæðing (rauð blóðkorn skemmd), litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát sérstaklega að nóttu, brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, þyngdaraukning, þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):
Rugl

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):
Hvítornafæð, blóðflagnafæð, ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), blóðsykurshækkun, óviðráðanlegar hreyfingar með rykkjum eða kippum, hjartaáfall, hjartsláttaróregla, æðabólga, brisbólga, magabólga, lifrabólga, gula, hækkun lifrarendíma með gulu, ofsabjúgur (hröð bjúgmyndun í húð og slímhúð), alvarleg húðviðbrögð, ofsakláði, alvarleg ofnæmisviðbrögð með blóðrumyndun á húð og slímhúð (húðbólga með flögnun, Stevens-Johnson heilkenni), ljósnæmi.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Onduarp

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Fjarlægjið Onduarp töflu úr þynnunni einungis rétt fyrir inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onduarp inniheldur

Virku innihaldsefni eru telmisartan og amlodipin.

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (sem besýlat).

Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, brilliant blue FCF (E133), svart járnóxið (E172), rautt járnóxið (E172), magnesíumsterat, maíssterkja, meglúmín, örkristallaður sellulósi, póvídón (K25), forgelatíneruð sterkja, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420).

Lýsing á útliti Onduarp og pakkningastærðir

Onduarp 80 mg/10 mg tafla er blá og hvít sporöskjulaga tveggja laga tafla með áþrykktu vörunúmerinu A4 og merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

Onduarp er fáanlegt í öskju sem inniheldur 28 töflur í ál/álþynnum og í öskju sem inniheldur 360 (4 x 90 x 1) töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.