

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter preget med produktkoden A1 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Onduarp er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av amlodipin.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin kan i stedet få tabletter av Onduarp som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Onduarp tabletter er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er en tablett Onduarp 80 mg/10 mg daglig. Onduarp er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 5 mg amlodipin alene.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Onduarp 40 mg/5 mg en gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter kan i stedet få Onduarp tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i en tablett som tas én gang daglig, for eksempel for å gjøre det enklere for pasienten eller for å øke compliance.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Onduarp hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når Onduarp gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av Onduarp hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Onduarp kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Onduarp med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Alvorlig hypotensjon
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-

reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance. Som for alle kalsiumantagonister øker halveringstiden for amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og doseanbefalinger er ikke fastslått. Onduarp skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Onduarp brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Onduarp hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med Onduarp, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsoppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Som en konsekvens av å hemme renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har hypotensjon, synkope, hyperkalemi og endringer i nyrefunksjonen (inkludert akutt nyresvikt) blitt rapportert hos følsomme individer, særlig hvor det kombineres legemidler som påvirker dette systemet. Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks ved administrering av telmisartan sammen med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) er derfor ikke anbefalt. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen anbefales dersom samtidig administrering er nødvendig.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis katonus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av Onduarp ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin gitt til pasienter med NYHA klasse II og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lunge ødem. Dette til tross for at det ikke ble sett noen signifikant endring i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyre tilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Sorbitol:

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke ta Onduarp.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner som er vanlige for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potencere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva inkludert Onduarp: f.eks. baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP 3A4

Ved samtidig bruk med CYP3A4-hemmeren erytromycin hos unge pasienter og diltiazem hos eldre pasienter økte plasmakonsentrasjonen av amlodipin med henholdsvis 22 % og 50 %. Imidlertid er den kliniske betydningen av dette usikker. Det kan ikke utelukkes at mer potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin i større grad enn diltiazem. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-hemmere. Imidlertid har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger som kan tilskrives en slik interaksjon.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Det foreligger ikke data vedrørende effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (for eksempel rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Samtidig administrasjon av 240 ml grapefruktjuice med en enkelt peroral dose 10 mg amlodipin hos 20 friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til amlodipin. Allikevel anbefales ikke bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

Andre

Amlodipin har trygt blitt gitt i kombinasjon med digoksin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, syrenøytraliserende legemidler (aluminiumhydroksid, magnesiumhydroksid, simetikon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykemiske legemidler. Når amlodipin og sildenafil ble brukt i kombinasjon, utøvde begge virkestoffene hver sin uavhengige blodtrykkssenkende effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Onduarp hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med Onduarp.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil

for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ikke at amlodipin eller andre kalsiumreseptorantagonister har en skadelig effekt på helsen til fosteret. Det kan imidlertid være en økt fare for en forlenget fødsel.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan og/eller amlodipin ved amming, er ikke Onduarp anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier. Tilsvarende er heller ingen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet rapportert for amlodipin (se pkt. 5.3).

Reversible biokjemiske endringer i hodet til spermatozoa som kan nedsette befruktningen er sett for klasiomkanalblokkere i prekliniske og *in vitro* studier. Ingen klinisk relevans er fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onduarp har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene skal de unngå mulige risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Sikkerhet og tolerabilitet av Onduarp er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne

(≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organklasse	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			cystitt
Psykiatriske lidelser			depresjon, angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	tretthet, migrene, hodepine, parestesi	synkope, perifer nevropati, hypestesi, dysgeusi, tremor
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer		bradykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste	
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmarter, diaré, kvalme	oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørrelhet
Hud- og underhudssykdommer		pruritus	eksem, erytem, hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi, muskelskramper (skramper i bena), myalgi	ryggsmerter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena)
Sykdommer i nyre og urinveier			nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		erektil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, brystsmarter, tretthet, ødem	ubehag
Undersøkelser		økte leverenzzymer	økt mengde urinsyre i blodet

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene

Bivirkninger som tidligere er rapportert for et av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin) kan også være mulige bivirkninger for Onduarp, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Telmisartan:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt.

Sjeldne: Sepsis fatalt utfall¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Trombocytopeni, eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon
----------	--

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjertesykdommer

Sjeldne:	Takykardi
----------	-----------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Dyspné
-----------------	--------

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige:	Flatulens
Sjeldne:	Magebesvær

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne:	Unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ²
----------	--

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:	Hyperhidrose
Sjeldne:	Angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne:	Senesmerte (tendinittlignende symptomer)
----------	--

Sykdommer i nyrer og urinveier

Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt
-----------------	--

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne:	Influensalignende sykdom
----------	--------------------------

Undersøkelser

Mindre vanlige:	Økning i blodkreatinin
Sjeldne:	Økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
----------------	---------------------------

Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne:	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Humørforandringer
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne:	Ekstrapyramidalt syndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne:	Hjerteinfarkt, arytmie, ventrikulær takykardi, atrieflimmer
Karsykdommer	
Svært sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Endrede tarmvaner
Svært sjeldne:	Pankreatitt, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne:	Hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymer (oftest sammen med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose
Svært sjeldne:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet
Sykdommer i nyrer og urinveier	
Mindre vanlige:	Vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Smerter
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Vektøkning, vekttap

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig refleksstykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opp til og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten bør være under observasjon, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben, og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsium glukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokkaden. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptor antagonist, telmisartan, og et dihydropyridinderivat kalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Onduarp én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer..

Telmisartan

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at

forholdet mellom laveste og høyeste blodtryksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis reduseres til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvningsstudier, var forekomsten av tørrhøst signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsium ionekanal blokker som tilhører dihydropyridingruppen (langsom kanal-blokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane instrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. P.g.a. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastnings-basert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II-IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III-IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en øket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende ischemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem til tross for at det ikke var noen signifikant forskjell i forekomsten av forverring av hjertesvikt sammenliknet med placebo.

Telmisartan/Amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert, parallell gruppe studie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver

kombinasjonsdose med Onduarp i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Onduarp viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den blodtrykkssenkende effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk $\geq$ 100 mmHg) responderte 32,7-51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie som omfattet 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg fikk Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Onduarp ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som ikke ble tilfredsstillende kontrollert med Onduarp 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Onduarp mg/10 mg.

Den samlede forekomst av bivirkninger av Onduarp i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Onduarp sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller ødem 1,3 % for Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos

pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Onduarp var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Onduarp er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn for hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararteriesykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onduarp i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon (FDC)

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Onduarp tilsvarende biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6-12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Metabolisme

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30-50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. $C_{\max}$ og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert, med $C_{\max}$ og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere hos kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40-60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie i rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede

effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger. I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning. Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I studier av reproduksjonstoksitet hos rotter ble det sett forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsatt foster-og avkomoverlevelse ved høye doser. Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opp til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 ganger Maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolloidal vannfri silika
Brilliantblå FCF (E133)
Sort jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al) i en pakning som inneholder 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 168,64 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter preget med produktkoden A2 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Onduarp er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av amlodipin.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin kan i stedet få tabletter av Onduarp som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Onduarp tabletter er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er en tablett Onduarp 80 mg/10 mg daglig. Onduarp er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 10 mg amlodipin.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon.

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Onduarp 40 mg/5 mg en gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter kan i stedet få Onduarp tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i en tablett som tas én gang daglig, for eksempel for å gjøre det enklere for pasienten eller for å øke compliance.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Onduarp hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når Onduarp gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av Onduarp hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Onduarp kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Onduarp med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Alvorlig hypotensjon
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-

reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance. Som for alle kalsiumantagonister øker halveringstiden for amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og doseanbefalinger er ikke fastslått. Onduarp skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Onduarp brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Onduarp hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med Onduarp, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannssoppløsning. Behandling kan gjenopptas blodtrykket er stabilisert.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Som en konsekvens av å hemme renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har hypotensjon, synkope, hyperkalemi og endringer i nyrefunksjonen (inkludert akutt nyresvikt) blitt rapportert hos følsomme individer, særlig hvor det kombineres legemidler som påvirker dette systemet. Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks ved administrering av telmisartan sammen med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) er derfor ikke anbefalt. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen anbefales dersom samtidig administrering er nødvendig.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis katonus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av Onduarp ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin gitt til pasienter med NYHA klasse III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett noen signifikant endring i forekomst av forverret av hjertesvikt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Sorbitol:

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke ta Onduarp.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner som er vanlige for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potencere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva inkludert Onduarp: f.eks. baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP 3A4

Ved samtidig bruk med CYP3A4-hemmeren erytromycin hos unge pasienter og diltiazem hos eldre pasienter økte plasmakonsentrasjonen av amlodipin med henholdsvis 22 % og 50 %. Imidlertid er den kliniske betydningen av dette usikker. Det kan ikke utelukkes at mer potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin i større grad enn diltiazem. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-hemmere. Imidlertid har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger som kan tilskrives en slik interaksjon.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Det foreligger ikke data vedrørende effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (for eksempel rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Samtidig administrasjon av 240 ml grapefruktjuice med en enkelt peroral dose 10 mg amlodipin hos 20 friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til amlodipin. Allikevel anbefales ikke bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

Andre

Amlodipin har trygt blitt gitt i kombinasjon med digoksin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, syrenøytraliserende legemidler (aluminiumhydroksid, magnesiumhydroksid, simetikon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykemiske legemidler. Når amlodipin og sildenafil ble brukt i kombinasjon, utøvde begge virkestoffene hver sin uavhengige blodtrykkssenkende effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Onduarp hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med Onduarp.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil

for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ikke at amlodipin eller andre kalsiumreseptorantagonister har en skadelig effekt på helsen til fosteret. Det kan imidlertid være en økt fare for en forlenget fødsel.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan og/eller amlodipin ved amming, er ikke Onduarp anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier. Tilsvarende er heller ingen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet rapportert for amlodipin (se pkt. 5.3).

Reversible biokjemiske endringer i hodet til spermatozoa som kan nedsette befruktningen er sett for klassiumkanalblokkere i prekliniske og *in vitro* studier. Ingen klinisk relevans er fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onduarp har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene skal de unngå mulige risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Sikkerhet og tolerabilitet av Onduarp er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne

(≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organklasse	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			cystitt
Psykiatriske lidelser			depresjon, angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	tretthet, migrene, hodepine, parestesi	synkope, perifer nevropati, hypestesi, dysgeusi, tremor
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer		bradykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste	
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmarter, diaré, kvalme	oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørrelhet
Hud- og underhudssykdommer		pruritus	eksem, erytem, hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi, muskelskramper (skramper i bena), myalgi	ryggsmerter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena)
Sykdommer i nyre og urinveier			nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		erekttil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, brystsmarter, tretthet, ødem	ubehag
Undersøkelser		økte leverenzzymer	økt mengde urinsyre i blodet

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene

Bivirkninger som tidligere er rapportert for et av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin) kan også være mulige bivirkninger for Onduarp, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Telmisartan:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt.

Sjeldne: Sepsis fatalt utfall¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Trombocytopeni, eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon
----------	--

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjertesykdommer

Sjeldne:	Takykardi
----------	-----------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Dyspné
-----------------	--------

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige:	Flatulens
Sjeldne:	Magebesvær

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne:	Unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ²
----------	--

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:	Hyperhidrose
Sjeldne:	Angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne:	Senesmerte (tendinittlignende symptomer)
----------	--

Sykdommer i nyrer og urinveier

Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt
-----------------	--

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne:	Influensalignende sykdom
----------	--------------------------

Undersøkelser

Mindre vanlige:	Økning i blodkreatinin
Sjeldne:	Økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
----------------	---------------------------

Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne:	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Humørforandringer
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne:	Ekstrapyramidalt syndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne:	Hjerteinfarkt, arytm, ventrikulær takykardi, atrieflimmer
Karsykdommer	
Svært sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Endrede tarmvaner
Svært sjeldne:	Pankreatitt, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne:	Hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymer (oftest sammen med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose
Svært sjeldne:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet
Sykdommer i nyrer og urinveier	
Mindre vanlige:	Vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Smerter
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Vektøkning, vekttap

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig refleks- takykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opp til og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten bør være under observasjon, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben, og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsium glukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokkaden. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptor antagonist, telmisartan, og et dihydropyridinderivat kalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykketsreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Onduarp én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24- timer.

Telmisartan

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at

forholdet mellom laveste og høyeste blodtryksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis reduseres til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvningsstudier, var forekomsten av tørrhøste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsium ionekanal blokker som tilhører dihydropyridin-gruppen (langsom kanal-blokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane instrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. P.g.a. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastnings-basert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II-IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III-IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en øket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende ischemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem til tross for at det ikke var noen signifikant forskjell i forekomsten av forverring av hjertesvikt sammenliknet med placebo.

Telmisartan/Amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert, parallell gruppe studie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver

kombinasjonsdose med Onduarp i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Onduarp viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den blodtrykkssenkende effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk $\geq$ 100 mmHg) responderte 32,7-51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie som omfattet 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg fikk Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Onduarp ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som ikke ble tilfredsstillende kontrollert med Onduarp 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomst av bivirkninger av Onduarp i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Onduarp sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller av ødem 1,3 % for Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos

pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Onduarp var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Onduarp er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn for hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararterie- sykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onduarp i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon (FDC)

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Onduarp tilsvarer biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6-12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Metabolisme

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30-50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. $C_{\max}$ og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert, med $C_{\max}$ og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere hos kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40-60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie i rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede

effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger. I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning. Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I studier av reproduksjonstoksitet hos rotter ble det sett forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsatt foster-og avkomoverlevelse ved høye doser. Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opp til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 ganger Maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolloidal vannfri silika
Brilliantblå FCF (E133)
Sort jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al) i en pakning som inneholder 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2011
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 337,28 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter preget med produktkoden A3 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Onduarp er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av amlodipin.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin kan i stedet få tabletter av Onduarp som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Onduarp tabletter er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er en tablett Onduarp 80 mg/10 mg daglig. Onduarp er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med Onduarp 40 mg/5 mg.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon . Når det er klinisk forsvarlig kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon .

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Onduarp 40 mg/5 mg en gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter kan i stedet få Onduarp tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i en tablett som tas én gang daglig, for eksempel for å gjøre det enklere for pasienten eller for å øke compliance.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Onduarp hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når Onduarp gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av Onduarp hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Onduarp kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Onduarp med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Alvorlig hypotensjon
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-

reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance. Som for alle kalsiumantagonister øker halveringstiden for amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og doseanbefalinger er ikke fastslått. Onduarp skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Onduarp brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Onduarp hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med Onduarp, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsoppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3). Som en konsekvens av å hemme renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har hypotensjon, synkope, hyperkalemi og endringer i nyrefunksjonen (inkludert akutt nyresvikt) blitt rapportert hos følsomme individer, særlig hvor det kombineres legemidler som påvirker dette systemet. Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks ved administrering av telmisartan sammen med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) er derfor ikke anbefalt. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen anbefales dersom samtidig administrering er nødvendig.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis kartinus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av Onduarp ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin gitt til pasienter med NYHA klasse III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett noen signifikant endring i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Sorbitol:

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke ta Onduarp.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner som er vanlige for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potencere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva inkludert Onduarp: f.eks. baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og $C_{\max}$ for ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP 3A4

Ved samtidig bruk med CYP3A4-hemmeren erytromycin hos unge pasienter og diltiazem hos eldre pasienter økte plasmakonsentrasjonen av amlodipin med henholdsvis 22 % og 50 %. Imidlertid er den kliniske betydningen av dette usikker. Det kan ikke utelukkes at mer potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin i større grad enn diltiazem. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-hemmere. Imidlertid har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger som kan tilskrives en slik interaksjon.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Det foreligger ikke data vedrørende effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (for eksempel rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Samtidig administrasjon av 240 ml grapefruktjuice med en enkelt peroral dose 10 mg amlodipin hos 20 friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til amlodipin. Allikevel anbefales ikke bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

Andre

Amlodipin har trygt blitt gitt i kombinasjon med digoksin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, syrenøytraliserende legemidler (aluminiumhydroksid, magnesiumhydroksid, simetikon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykemiske legemidler. Når amlodipin og sildenafil ble brukt i kombinasjon, utøvde begge virkestoffene hver sin uavhengige blodtrykkssenkende effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Onduarp hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med Onduarp.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil

for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ikke at amlodipin eller andre kalsiumreseptorantagonister har en skadelig effekt på helsen til fosteret. Det kan imidlertid være en økt fare for en forlenget fødsel.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan og/eller amlodipin ved amming, er ikke Onduarp anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier. Tilsvarende er heller ingen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet rapportert for amlodipin (se pkt. 5.3).

Reversible biokjemiske endringer i hodet til spermatozoa som kan nedsette befruktningen er sett for klassiumkanalblokkere i prekliniske og *in vitro* studier. Ingen klinisk relevans er fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onduarp har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene skal de unngå mulige risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Sikkerhet og tolerabilitet av Onduarp er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne

(≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organklasse	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			cystitt
Psykiatriske lidelser			depresjon, angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	tretthet, migrene, hodepine, parestesi	synkope, perifer nevropati, hypestesi, dysgeusi, tremor
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer		bradykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste	
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmarter, diaré, kvalme	oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørrelhet
Hud- og underhudssykdommer		pruritus	eksem, erytem, hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi, muskelskramper (skramper i bena), myalgi	ryggsmerter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena)
Sykdommer i nyre og urinveier			nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		erekttil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, brystsmarter, tretthet, ødem	ubehag
Undersøkelser		økte leverenzzymer	økt mengde urinsyre i blodet

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene

Bivirkninger som tidligere er rapportert for et av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin) kan også være mulige bivirkninger for Onduarp, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Telmisartan:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt.

Sjeldne: Sepsis fatalt utfall¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi
Sjeldne: Trombocytopeni, eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperkalemi
Sjeldne: Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Øyesykdommer

Sjeldne: Synsforstyrrelser

Hjertesykdommer

Sjeldne: Takykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Flatulens
Sjeldne: Magebesvær

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser²

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Hyperhidrose
Sjeldne: Angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Senesmerter (tendinittlignende symptomer)

Sykdommer i nyrer og urinveier

Mindre vanlige: Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Influensalignende sykdom

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økning i blodkreatinin
Sjeldne: Økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller relatert til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: Leukopeni, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne:	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Humørforandringer
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne:	Ekstrapyramidalt syndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne:	Hjerteinfarkt, arytmie, ventrikulær takykardi, atrieflimmer
Karsykdommer	
Svært sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Endrede tarmvaner
Svært sjeldne:	Pankreatitt, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne:	Hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymer (oftest sammen med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Alopeci, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose
Svært sjeldne:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet
Sykdommer i nyrer og urinveier	
Mindre vanlige:	Vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Smerter
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Vektøkning, vekttap

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig refleks takykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opp til og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten bør være under observasjon, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggleie med hevede armer og ben, og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsium glukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokkaden. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptor antagonist, telmisartan, og et dihydropyridinderivat kalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtryksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Onduarp én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtryksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at

forholdet mellom laveste og høyeste blodtrykksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis reduseres til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvningsstudier, var forekomsten av tørrhøste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsium-ione kanal blokker som tilhører dihydropyridin gruppen (langsom kanal-blokker eller kalsium antagonist) og hemmer den transmembrane instrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. P.g.a. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastnings-basert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II-IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III-IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en øket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende ischemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem til tross for at det ikke var noen signifikant forskjell i forekomsten av forverring av hjertesvikt sammenliknet med placebo.

Telmisartan/Amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert, parallell gruppe studie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver

kombinasjonsdose med Onduarp i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Onduarp viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den blodtrykkssenkende effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk $\geq$ 100 mmHg) responderte 32,7-51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie som omfattet 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg fikk Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Onduarp ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som ikke ble tilfredsstillende kontrollert med Onduarp 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomst av bivirkninger av Onduarp i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Onduarp sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller ødem 1,3 % for Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos

pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Onduarp var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Onduarp er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn for hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararterie -sykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onduarp i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon (FDC)

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Onduarp tilsvarende biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6-12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 l/kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Metabolisme

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30-50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert, med C_{max} og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere hos kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40-60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie i rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede

effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger. I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning. Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I studier av reproduksjonstoksitet hos rotter ble det sett forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsatt foster-og avkomoverlevelse ved høye doser. Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opp til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 ganger Maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolloidal vannfri silika
Brilliantblå FCF (E133)
Sort jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al) i en pakning som inneholder 28 tabletter eller aluminium/aluminium perforert endose blister (PA/Al/PVC/Al) i multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger á 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2011
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 337,28 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Blå og hvite, ovale, to-lags tabletter preget med produktkoden A4 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne:

Tilleggsbehandling:

Onduarp er indisert til voksne som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll ved bruk av amlodipin.

Erstatningsbehandling:

Voksne pasienter som bruker separate tabletter med telmisartan og amlodipin kan i stedet få tabletter av Onduarp som inneholder samme doser av de enkelte komponentene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Onduarp tabletter er én tablett daglig.

Anbefalt maksimumsdose er en tablett Onduarp 80 mg/10 mg daglig. Onduarp er indisert for langtidsbehandling.

Bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter (se pkt. 4.5)

Tilleggsbehandling

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter kan gis til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkskontroll med Onduarp 40 mg/10 mg eller Onduarp 80 mg/5 mg.

Individuell dosejustering med komponentene (amlodipin og telmisartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Når det er klinisk forsvarlig kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon .

Pasienter som behandles med 10 mg amlodipin og som får doseavhengige bivirkninger slik som ødem, kan bytte til Onduarp 40 mg/5 mg en gang daglig. På den måten reduseres dosen av amlodipin uten å redusere den samlede forventede antihypertensive effekten.

Erstatningsbehandling

Pasienter som behandles med telmisartan og amlodipin som enkelttabletter kan i stedet få Onduarp tabletter som inneholder samme mengde virkestoffer samlet i en tablett som tas én gang daglig, for eksempel for å gjøre det enklere for pasienten eller for å øke compliance.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter. Det foreligger lite tilgjengelig informasjon for svært gamle pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hemodialyse. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Onduarp hos disse pasientene, da amlodipin og telmisartan ikke kan dialyseres (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises når Onduarp gis til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For telmisartan bør ikke dosen overstige 40 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). Onduarp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for bruk av Onduarp hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Onduarp kan tas med eller uten mat. Det anbefales å ta Onduarp med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor dihydropyridin-derivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1)
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Galleveisobstruksjon og alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Alvorlig hypotensjon
- Obstruksjon av utløpskanalen i den venstre ventrikkelen (høygradig aortastenose)
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

Samtidig bruk av telmisartan og aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-

reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Telmisartan elimineres hovedsakelig via gallen. Pasienter med galleveisobstruksjon eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan forventes å ha redusert clearance. Som for alle kalsiumantagonister øker halveringstiden for amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og doseanbefalinger er ikke fastslått. Onduarp skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose med én gjenværende funksjonell nyre, behandles med legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når Onduarp brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av kalium- og kreatininnivåene i serum. Det finnes ingen erfaring med behandling med Onduarp hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Amlodipin og telmisartan kan ikke dialyseres.

Intravaskulær hypovolemi

Symptomatisk hypotensjon, særlig etter den første dosen, kan forekomme hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel pga. høye doser diuretika, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander må korrigeres før behandling med telmisartan startes. Hvis det oppstår hypotensjon ved behandling med Onduarp, bør pasienten legges ned på ryggen og hvis nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvannsoppløsning. Behandling kan gjenopptas når blodtrykket er stabilisert.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.3).

Som en konsekvens av å hemme renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har hypotensjon, synkope, hyperkalemi og endringer i nyrefunksjonen (inkludert akutt nyresvikt) blitt rapportert hos følsomme individer, særlig hvor det kombineres legemidler som påvirker dette systemet. Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks ved administrering av telmisartan sammen med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteronsystemet) er derfor ikke anbefalt. Nøye overvåkning av nyrefunksjonen anbefales dersom samtidig administrering er nødvendig.

Andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvis katonus og nyrefunksjon hovedsakelig styres av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (for eksempel pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkl. nyrearteriestenose) har behandling med legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, hyperazotemi, oliguri og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan anbefales derfor ikke.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilaterende midler bør forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Ustabil angina pectoris, akutt myokardieinfarkt

Det er ingen data som støtter bruk av Onduarp ved ustabil angina pectoris og under eller innen en måned etter et myokardieinfarkt.

Hjertesvikt

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin gitt til pasienter med NYHA klasse III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett noen signifikant endring i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1).

Diabetikere som behandles med insulin eller antidiabetika

Hypoglykemi kan forekomme hos diabetikere ved behandling med telmisartan. Hos disse pasientene bør derfor egnet overvåkning av blodglukose vurderes, og hvis indisert kan en dosejustering av insulin eller antidiabetika være nødvendig.

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan forårsake hyperkalemi. Hyperkalemi kan være dødelig hos eldre, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere, pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivåene og/eller hos pasienter med mellomliggende hendelser.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, må nytte-risikoforholdet utredes.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi er:

- Diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med et eller flere legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Legemidler eller terapeutiske legemiddelklasser som kan fremkalle hyperkalemi er salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive COX-2 hemmere), heparin, immunsuppressive midler (ciclosporin eller tacrolimus) og trimetoprim.
- Mellomliggende hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertesvikt, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjonen, plutselig forverring av nyretilstand (f. eks. infeksjoner), cellulær lyse (f. eks. akutt iskemi i ekstremitet, rabdomyolyse, store traumer).

Serumkalium skal overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Sorbitol:

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke ta Onduarp.

Øvrig

Som for alle antihypertensiva, kan en kraftig blodtrykksreduksjon utløse et hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom de to komponentene i denne faste dosekombinasjonen er sett i kliniske studier.

Interaksjoner som er vanlige for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Skal tas i betraktning ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykksenkende effekten av Onduarp kan forsterkes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler.

Legemidler med blodtrykkssenkende potensiale

På bakgrunn av de farmakologiske egenskapene kan det forventes at følgende legemidler kan potencere den hypotensive effekten av alle antihypertensiva inkludert Onduarp: f.eks. baklofen, amifostin, neuroleptika eller antidepressiva. Videre kan ortostatisk hypotensjon forverres av alkohol.

Kortikosteroider (systemiske)

Redusert antihypertensiv effekt.

Interaksjoner forbundet med telmisartan

Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Bruk av telmisartan i kombinasjon med aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og er ikke anbefalt hos andre pasienter (se pkt. 4.3, 4.4).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd

Angiotensin II-reseptorantagonister slik som telmisartan, svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, f. eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant økning i serumkalium. Hvis samtidig bruk er indisert pga. dokumentert hypokalemi, må legemidlene brukes med forsiktighet og serumkalium måles hyppig.

Litium

Reversibel økning av serumkonsentrasjonen og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium med ACE-hemmere og med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert telmisartan. Hvis denne kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumlitium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av angiotensin II-reseptorantagonister. Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksigenase føre til ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt som vanligvis er reversibel. Denne kombinasjonen må derfor administreres med forsiktighet, særlig hos eldre pasienter. Pasientene må være tilstrekkelig hydrert og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter start av kombinasjonsbehandling og periodevis deretter.

Ramipril

En studie med samtidig administrasjon av telmisartan og ramipril førte til en økning av AUC_{0-24} og C_{max} for ramipril og ramiprilat opp til 2,5 ganger. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Digoksin

Ved samtidig administrering av telmisartan med digoksin, ble en median økning av digoksins maksimale (49 %) og laveste plasmakonsentrasjon (20 %) observert. For å opprettholde digoksinkonsentrasjonene innenfor terapeutisk område, bør konsentrasjonene måles når behandling med telmisartan startes, justeres og seponeres.

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk krever forsiktighet

Hemmere av cytokrom CYP 3A4

Ved samtidig bruk med CYP3A4-hemmeren erytromycin hos unge pasienter og diltiazem hos eldre pasienter økte plasmakonsentrasjonen av amlodipin med henholdsvis 22 % og 50 %. Imidlertid er den kliniske betydningen av dette usikker. Det kan ikke utelukkes at mer potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin i større grad enn diltiazem. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-hemmere. Imidlertid har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger som kan tilskrives en slik interaksjon.

Indusere av cytokrom CYP3A4

Det foreligger ikke data vedrørende effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (for eksempel rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin.

Grapefrukt og grapefruktjuice

Samtidig administrasjon av 240 ml grapefruktjuice med en enkelt peroral dose 10 mg amlodipin hos 20 friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til amlodipin. Allikevel anbefales ikke bruk av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da biotilgjengeligheten av amlodipin kan øke hos noen pasienter og resultere i forsterkede blodtrykkssenkende effekter.

Bør tas i betraktning ved samtidig bruk

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser amlodipin med simvastatin 80 mg førte til en økning i eksponeringen for simvastatin med opp til 77 % sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatin-dosen til pasienter som får amlodipin bør derfor begrenses til 20 mg daglig.

Andre

Amlodipin har trygt blitt gitt i kombinasjon med digoksin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, syrenøytraliserende legemidler (aluminiumhydroksid, magnesiumhydroksid, simetikon), cimetidin, ciclosporin, antibiotika og perorale hypoglykemiske legemidler. Når amlodipin og sildenafil ble brukt i kombinasjon, utøvde begge virkestoffene hver sin uavhengige blodtrykkssenkende effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Onduarp hos gravide kvinner. Dyrestudier med hensyn på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med Onduarp.

Telmisartan

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av angiotensin II-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dyrestudier med telmisartan har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil

for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin

Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter indikerer ikke at amlodipin eller andre kalsiumreseptorantagonister har en skadelig effekt på helsen til fosteret. Det kan imidlertid være en økt fare for en forlenget fødsel.

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av telmisartan og/eller amlodipin ved amming, er ikke Onduarp anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier med den faste dosekombinasjonen eller med de enkelte komponentene.

Egne reproduksjonstoksisitetsstudier med kombinasjonen av telmisartan og amlodipin har ikke blitt utført.

Ingen effekter av telmisartan på mannlig og kvinnelig fertilitet ble observert i prekliniske studier. Tilsvarende er heller ingen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet rapportert for amlodipin (se pkt. 5.3).

Reversible biokjemiske endringer i hodet til spermatozoa som kan nedsette befruktningen er sett for klasiomkanalblokkere i prekliniske og *in vitro* studier. Ingen klinisk relevans er fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onduarp har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid opplyses om at de kan oppleve bivirkninger som synkope, somnolens, svimmelhet eller vertigo under behandling (se pkt. 4.8). Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever disse bivirkningene skal de unngå mulige risikofylte aktiviteter som bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er svimmelhet og perifere ødem. Alvorlig synkope kan forekomme i sjeldne tilfeller (færre enn 1 tilfelle per 1000 pasienter).

Sikkerhet og tolerabilitet av Onduarp er evaluert i fem kontrollerte kliniske studier med over 3500 pasienter, der flere enn 2500 av dem fikk telmisartan i kombinasjon med amlodipin.

Tabellarisk oversikt

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne

(≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System organklasse	Vanlig	Mindre vanlig	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			cystitt
Psykiatriske lidelser			depresjon, angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	tretthet, migrene, hodepine, parestesi	synkope, perifer nevropati, hypestesi, dysgeusi, tremor
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer		bradykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		hoste	
Gastrointestinale sykdommer		abdominalsmarter, diaré, kvalme	oppkast, gingival hypertrofi, dyspepsi, munntørrelhet
Hud- og underhudssykdommer		pruritus	eksem, erytem, hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi, muskeltremor (kramper i bena), myalgi	ryggsmerter, smerter i ekstremitetene (smerter i bena)
Sykdommer i nyre og urinveier			nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		erekttil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	perifert ødem	asteni, brystsmarter, tretthet, ødem	ubehag
Undersøkelser		økte leverenzymmer	økt mengde urinsyre i blodet

Tilleggsinformasjon om de enkelte virkestoffene

Bivirkninger som tidligere er rapportert for et av virkestoffene (telmisartan eller amlodipin) kan også være mulige bivirkninger for Onduarp, selv om de ikke er sett i kliniske forsøk eller rapportert etter markedsføring.

Telmisartan:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Øvre luftveisinfeksjoner inkludert faryngitt og sinusitt, urinveisinfeksjoner inkludert cystitt.

Sjeldne: Sepsis fatalt utfall¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige:	Anemi
Sjeldne:	Trombocytopeni, eosinofili

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon
----------	--

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige:	Hyperkalemi
Sjeldne:	Hypoglykemi (hos diabetespasienter)

Øyesykdommer

Sjeldne:	Synsforstyrrelser
----------	-------------------

Hjertesykdommer

Sjeldne:	Takykardi
----------	-----------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige:	Dyspné
-----------------	--------

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige:	Flatulens
Sjeldne:	Magebesvær

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne:	Unormal leverfunksjon, leverforstyrrelser ²
----------	--

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:	Hyperhidrose
Sjeldne:	Angioødem (med fatalt utfall), legemiddelindusert erupsjon, toksisk huderupsjon, urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne:	Senesmerte (tendinittlignende symptomer)
----------	--

Sykdommer i nyrer og urinveier

Mindre vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon inkludert akutt nyresvikt
-----------------	--

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne:	Influensalignende sykdom
----------	--------------------------

Undersøkelser

Mindre vanlige:	Økning i blodkreatinin
Sjeldne:	Økning i blodkreatinfosfokinase, nedsatt hemoglobin

¹: hendelsen kan være et tilfeldig funn eller or relateret til en mekanisme som foreløpig ikke er kjent

²: utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon/leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
----------------	---------------------------

Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne:	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært sjeldne:	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Humørforandringer
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne:	Ekstrapyramidalt syndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Tinnitus
Hjertesykdommer	
Svært sjeldne:	Hjerteinfarkt, arytmie, ventrikulær takykardi, atrieflimmer
Karsykdommer	
Svært sjeldne:	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige:	Endrede tarmvaner
Svært sjeldne:	Pankreatitt, gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært sjeldne:	Hepatitt, gulsott, forhøyelse av leverenzymer (oftest sammen med kolestase)
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose
Svært sjeldne:	Angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitet
Sykdommer i nyrer og urinveier	
Mindre vanlige:	Vannlatingsforstyrrelse, økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Smerter
Undersøkelser	
Mindre vanlige:	Vektøkning, vekttap

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på overdosering er forventet å ligne uttalte farmakologiske effekter. De vanligste symptomene på overdosering med telmisartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi, svimmelhet, økning i serum kreatinin og akutt nyresvikt har også vært rapportert.

Overdose med amlodipin kan føre til uttalt perifer vasodilatasjon og mulig refleks- takykardi. Uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon opp til og inklusive sjokk med fatalt resultat er rapportert.

Behandling

Pasienten bør være under observasjon, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Tiltak som fremkalling av brekninger eller maveskylling foreslås. Aktivert kull kan være nyttig i behandling av overdose av både telmisartan og amlodipin.

Serumelektrolytter og kreatinin skal måles hyppig. Hvis hypotensjon forekommer skal pasienten plasseres i ryggeleie med hevede armer og ben, og raskt gis salt- og væskeerstatning. Støttende behandling skal startes. Kalsium glukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokkaden. Verken telmisartan eller amlodipin elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09DB04.

Onduarp kombinerer to antihypertensive midler med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: en angiotensin II-reseptor antagonist, telmisartan, og et dihydropyridinderivat kalsiumkanalblokker, amlodipin.

Kombinasjonen av disse substansene har en additiv antihypertensiv effekt og gir en større blodtrykksreduksjon enn de enkelte komponentene alene. Terapeutiske doser av Onduarp én gang daglig viser effektiv og vedvarende blodtrykksreduksjon gjennom 24 timer.

Telmisartan

Telmisartan er, gitt peroralt, en aktiv og spesifikk angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Telmisartan fortrenger med meget høy affinitet angiotensin II fra dets bindingssete på AT₁-reseptoren, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Telmisartan viser ingen effekt som partiell agonist ved AT₁-reseptoren. Telmisartan binder seg selektivt til AT₁-reseptoren. Bindingen er langvarig. Telmisartan viser ingen affinitet til andre reseptorer som AT₂ eller andre dårligere karakteriserte AT-reseptorer. Den funksjonelle rollen til disse reseptorene er ikke kjent, heller ikke effekten av en eventuell overstimulering av angiotensin II, hvis nivåer øker med telmisartan. Telmisartan fører til reduserte aldosteronnivåer. Telmisartan hemmer ikke humant plasmarenin og blokkerer ikke ionekanaler. Telmisartan hemmer ikke det angiotensinomdannende enzymet (kininase II), enzymet som også bryter ned bradykinin. Det forventes derfor ingen potensering av bradykininmedierte bivirkninger.

Hos mennesker hemmer 80 mg telmisartan nesten fullstendig den økning av blodtrykket som utløses av angiotensin II. Den hemmende effekten vedvarer utover 24 timer og er fortsatt målbar opp til 48 timer.

Den antihypertensive effekten inntreffer gradvis i løpet av 3 timer etter første dose telmisartan. Maksimal reduksjon av blodtrykket oppnås vanligvis 4 til 8 uker etter behandlingsstart og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling.

Den antihypertensive effekten vedvarer konstant i 24 timer etter dosering, inkludert de siste 4 timene før neste dose, slik det er vist med ambulatoriske blodtrykksmålinger. Dette bekreftes også av at

forholdet mellom laveste og høyeste blodtrycksverdi ligger over 80 % etter inntak av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerte kliniske studier. Det finnes en tydelig tendens til sammenheng mellom telmisartandosen og den tid det tar for det systoliske blodtrykket å gå tilbake til nivået før behandling. Tilsvarende data for det diastoliske blodtrykket er ikke konsekvent.

Hos pasienter med hypertensjon senker telmisartan både systolisk og diastolisk blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Betydningen av legemidlets diuretiske og natriuretiske effekt for dets hypotensive effekt er ikke klarlagt. Den antihypertensive effekten av telmisartan er sammenlignbar med effekten av andre typer antihypertensiva (vist i kliniske studier hvor telmisartan er sammenlignet med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid og lisinopril).

Ved brå seponering av behandling med telmisartan vil blodtrykket over flere dager gradvis reduseres til nivået før behandlingsstart uten tegn på "rebound" hypertensjon.

Ved direkte sammenligning av de to antihypertensive behandlingene i kliniske utprøvningsstudier, var forekomsten av tørrhøste signifikant lavere hos pasienter behandlet med telmisartan enn hos de som fikk en ACE-hemmer.

Amlodipin

Amlodipin er en kalsium-ione kanal blokker som tilhører dihydropyridin gruppen (langsom kanal-blokker eller kalsiumantagonist) og hemmer den transmembrane instrømmingen av kalsiumioner til glatt muskulatur i hjerte og kar. Den antihypertensive effekten til amlodipin skyldes en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i kar, som gir reduserende effekt på perifer karmotstand og blodtrykk. Data fra forsøk indikerer at amlodipin binder seg både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Amlodipin er relativt kar-selektiv med større effekt på vaskulær glatt muskulatur enn på hjertemuskulatur.

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24 timers intervall. P.g.a. langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon etter amlodipinadministrering.

Hos pasienter med hypertensjon med normal nyrefunksjon ga terapeutiske doser med amlodipin nedsatt vaskulær motstand i nyrene og en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv plasmeflow i nyrene uten endring i filtrasjonsfraksjonene eller proteinuri.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider. Det kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske undersøkelser og en belastnings-basert kontrollert klinisk studie med hjertesviktpasienter med NYHA-klasse II-IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet til å evaluere hjertesviktpasienter med NYHA-klasse III-IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en øket risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende ischemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem til tross for at det ikke var noen signifikant forskjell i forekomsten av forverring av hjertesvikt sammenliknet med placebo.

Telmisartan/Amlodipin

I en 8-ukers multisenter, randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert, parallell gruppe studie med faktorielt design som omfattet 1461 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk mellom ≥ 95 og ≤ 119 mmHg) resulterte behandling med hver

kombinasjonsdose med Onduarp i en signifikant større reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og høyere verdier for kontroll sammenlignet med de respektive virkestoffene som monoterapi.

Onduarp viste doseavhengig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk over hele det terapeutiske doseringsintervallet på -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). Reduksjon i diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ble oppnådd hos henholdsvis 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % og 85,3 % av pasientene. Verdiene er justert for baseline og land.

Hoveddelen av den blodtrykkssenkende effekten ble nådd i løpet av de 2 første ukene etter oppstart av behandling. I en undergruppe med 1050 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (diastolisk blodtrykk $\geq$ 100 mmHg) responderte 32,7-51,8 % tilfredsstillende på monoterapi med enten telmisartan eller amlodipin. De observerte gjennomsnittlige endringene i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonsterapi som inneholdt amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg med 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg med 80 mg/5 mg) var sammenlignbare med eller større enn de som ble sett med amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) og assosiert med signifikant lavere hyppighet av ødem (1,4 % med 40 mg/5 mg; 0,5 % med 80 mg/5 mg; 17,6 % med amlodipin 10 mg).

Automatisk ambulatorisk blodtrykksmåling som ble gjort i en undergruppe på 562 pasienter bekreftet resultatene som ble sett ved blodtrykksmålinger i klinikk, nemlig at systolisk og diastolisk blodtrykksreduksjon varte gjennom hele 24-timers doseringsperioden.

En ytterligere multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie omfattet 1097 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg. Pasientene fikk Onduarp (40 mg/5 mg eller 80 mg/5 mg) eller amlodipin alene (5 mg eller 10 mg). Etter 8 ukers behandling viste begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant forskjell fra begge amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg med 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg versus -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg med amlodipin 5 mg og 10 mg) og bedre diastolisk blodtrykkskontroll ble nådd sammenlignet med de respektive monoterapiene (56,7 %, 63,8 % med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % med amlodipin 5 mg og 10 mg). Antall tilfeller av ødem var signifikant lavere med 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg sammenlignet med amlodipin 10 mg (henholdsvis 4,4 % versus 24,9 %).

I en annen multisenter, randomisert, dobbelt-blind, aktiv-kontrollert, parallell gruppe studie som omfattet 947 pasienter med mild til alvorlig hypertensjon som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 10 mg fikk Onduarp (40 mg/10 mg eller 80 mg/10 mg) eller amlodipin alene (10 mg). Etter 8 ukers behandling var begge kombinasjonsbehandlingene statistisk signifikant bedre enn amlodipin monoterapibehandlingene i å redusere systolisk og diastolisk blodtrykk (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus -7,4/-6,5 mmHg med amlodipin 10 mg) og bedre normalisering av diastolisk blodtrykk ble oppnådd sammenlignet med monoterapien (63,7 %, 66,5 % med 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg versus 51,1 % med amlodipin 10 mg).

Effekten av Onduarp ble opprettholdt etter forsøksperioden, dette ble vist i to korresponderende åpne, langtids- oppfølgingsstudier som ble gjort over 6 måneder. Videre ble det vist at enkelte pasienter som ikke ble tilfredsstillende kontrollert med Onduarp 40 mg/10 mg hadde en tilleggsreduksjon i blodtrykket når de ble opptitrert til Onduarp 80 mg/10 mg.

Den samlede forekomst av bivirkninger av Onduarp i det kliniske studieprogrammet var lav i det kun 12,7 av de behandlede pasientene fikk bivirkninger. De vanligste bivirkningene var perifert ødem og svimmelhet, se også pkt. 4.8. De innrapporterte bivirkningene var i samsvar med de som ble forventet ut i fra sikkerhetsprofilene til telmisartan og amlodipin. Det ble ikke sett nye eller mer alvorlige bivirkninger. De ødemrelaterte hendelsene (perifert ødem, generalisert ødem og ødem) var konsekvent sjeldnere hos pasientene som fikk Onduarp sammenlignet med de som fikk amlodipin 10 mg. I studien med faktorielt design var det prosentvise antallet tilfeller ødem 1,3 % for Onduarp 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg, 8,8 % for Onduarp 40 mg/10 mg og 80 mg/10 mg og 18,4 % for amlodipin 10 mg. Hos

pasienter som ikke var kontrollert med amlodipin 5 mg var antallet 4,4 % for 40 mg/5 mg og 80 mg/5 mg og 24,9 % for amlodipin 10 mg.

Den blodtrykkssenkende effekten til Onduarp var lik uavhengig av alder og kjønn, og var lik hos pasienter med og uten diabetes.

Onduarp er ikke undersøkt i noen annen pasientpopulasjon enn ved hypertensjon. Telmisartan er undersøkt i en stor endepunktstudie med 25 620 pasienter med høy kardiovaskulær risiko (ONTARGET). Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og koronararterie- sykdom dokumentert ved angiografi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onduarp i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk for fast dosekombinasjon (FDC)

Hastigheten og omfanget av absorpsjon av Onduarp tilsvarende biotilgjengeligheten av telmisartan og amlodipin når det gis som individuelle tabletter.

Absorpsjon

Absorpsjonen av telmisartan er rask selv om den absorberte mengde varierer. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet for telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tas med mat, varierer reduksjonen i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0-\infty}$) for telmisartan fra 6 % (40 mg) til ca. 19 % (160 mg). Tre timer etter dosering er plasmakonsentrasjonen på samme nivå enten telmisartan er inntatt med eller uten mat.

Etter oral tilførsel av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt med maks plasmakonsentrasjon 6-12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er anslått til mellom 64 og 80 %. Biotilgjengeligheten av amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %), hovedsakelig til albumin og alfa-1-glykoprotein. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved "steady state" (V_{dss}) er ca. 500 l.

Distribusjonsvolumet av amlodipin er omtrent 21 kg. In vitro studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner hos pasienter med høyt blodtrykk.

Metabolisme

Telmisartan metaboliseres gjennom konjugering til glukuronidet av morsubstansen. Konjugatet har ikke vist farmakologisk aktivitet.

Amlodipin metaboliseres i stor grad (ca. 90 %) i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Telmisartan viser biekspontiell nedbrytningskinetikk med en terminal eliminasjonshalveringstid på > 20 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og, i mindre grad, arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker ikke-proporsjonalt med dosen. Det finnes ingen tegn på klinisk relevant akkumulering når telmisartan inntas i anbefalte doser. Plasmakonsentrasjonene var høyere hos kvinner enn hos menn, uten relevant innflytelse på effekten.

Etter oral (og i.v.) tilførsel utskilles telmisartan nesten utelukkende via fæces, hovedsakelig som uforandret substans. Den kumulative utskillelsen i urin er < 1 % av dosen. Total plasma clearance, Cl_{tot} , er høy (ca. 1000 ml/min) sammenlignet med den hepatiske blodgjennomstrømningen (ca. 1500 ml/min).

Eliminasjon av amlodipin fra plasma er bifasisk, med en endelig halveringstid på ca 30-50 timer ved én daglig dose. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Ti prosent uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter utskilles i urinen

Lineæritet/ikke-lineæritet

Den lille reduksjonen i AUC for telmisartan forventes ikke å medføre redusert terapeutisk effekt. Det er ingen lineær sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon. C_{max} og i mindre grad AUC øker ikke-proporsjonalt ved doser over 40 mg.

Amlodipin viser lineær farmakokinetikk.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen.

Kjønn

Kjønnsforskjeller i plasmakonsentrasjoner er observert, med C_{max} og AUC omtrent 3, respektive 2 ganger høyere hos kvinner enn hos menn.

Eldre

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken av telmisartan hos yngre og eldre pasienter. Det tar like lang tid å nå maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin hos eldre og yngre. Hos eldre pasienter ser man en tendens til redusert clearance av amlodipin med resulterende økning i AUC og halveringstid.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en dobling av plasmakonsentrasjonene observert. Lavere plasmakonsentrasjoner er imidlertid observert hos pasienter med nyresvikt som behandles med dialyse. Telmisartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner hos pasienter med nyresvikt og kan ikke elimineres ved dialyse. Eliminasjonshalveringstiden er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til amlodipin blir ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske studier av pasienter med nedsatt leverfunksjon viste en økning i absolutt biologisk tilgjengelighet av telmisartan opp til nesten 100 %. Eliminasjonshalveringstiden for telmisartan er ikke forandret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin med resulterende økning på ca. 40-60 % i AUC.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Siden de ikke-kliniske toksisitetsprofilene av telmisartan og amlodipin ikke er overlappende, forventet man ingen forverring av toksisitet for kombinasjonen. Dette har blitt bekreftet i en subkronisk (13 uker) toksikologistudie i rotter, hvor dosenivåer av 3,2/0,8, 10/2,5 og 40/10 mg/kg av telmisartan og amlodipin ble testet.

Prekliniske data for virkestoffene i denne faste kombinasjonen rapporteres nedenfor.

Telmisartan

I prekliniske sikkerhetsstudier forårsaket doser tilsvarende klinisk eksponeringsnivå reduksjon av parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), forandringer i renal hemodynamikk (økt blod urea nitrogen og kreatinin) og økning i serumkalium i normotensive dyr. Hos hund ble dilatasjon og atrofi av renale tubuli observert. Skader i mageslimhinnen (erosjoner, sår eller inflammasjon) ble også observert hos rotte og hund. Disse farmakologisk medierte uønskede

effektene, kjent fra prekliniske studier med både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, kunne motvirkes ved tillegg av orale saltvannsoppløsninger. I begge artene ble økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi av renale juxtaglomerulære celler observert. Disse forandringene, også en klasseeffekt av ACE-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, synes ikke å ha klinisk betydning. Det er ingen tydelige bevis for teratogen effekt, men ved toksiske nivåer av telmisartan ble det observert effekt på postnatal utvikling hos avkommet, som lavere kroppsvekt og forsinket øyeåpning. Det var ingen bevis for mutagenitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen tegn på karsinogene effekter hos rotter eller mus.

Amlodipin

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I studier av reproduksjonstoksitet hos rotter ble det sett forsinket fødsel, vanskelig fødsel og nedsatt foster-og avkomoverlevelse ved høye doser. Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter som fikk oral behandling med amlodipinmaleat (hanner i 64 dager og hunndyr i 14 dager før parring) ved doser på opp til 10 mg amlodipin/kg/dag (ca. 10 ganger Maksimal anbefalt human dose på 10 mg/dag på en mg/m² basis).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolloidal vannfri silika
Brilliantblå FCF (E133)
Sort jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Meglumin
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon K25
Stivelse, pregelatinisert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Tablettene tas ut av blisteret rett før administrering.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blister (PA/Al/PVC/Al) i en pakning som inneholder 28 tabletter eller aluminium/aluminium perforert endose blister (PA/Al/PVC/Al) i multipakninger som inneholder 360 (4 pakninger á 90 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2011
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG - 40 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 40 mg/5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister med 7 tabletter - 40 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG - 40 mg/10 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420)
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 40 mg/10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister med 7 tabletter - 40 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG - 80 mg/5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/5 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN ”BLUE BOX” – 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av multipakning som består av 4 pakninger som hver inneholder 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/5 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED "BLUE BOX" – 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 4 pakninger som hver inneholder 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister med 7 tabletter - 80 mg/5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Endose blister med 10 tabletter - 80 mg/ 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG - 80 mg/10 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/10 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MELLOMKARTONG FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – UTEN ”BLUE BOX” – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av multipakning som består av 4 pakninger som hver inneholder 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/10 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE MERKING FOR MULTIPAKNINGER Å 360 TABLETTER (4 PAKNINGER Å 90 x 1 TABLETTER) – MED "BLUE BOX" – 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sorbitol (E420).
Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 4 pakninger som hver inneholder 90 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Onduarp 80 mg/10 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister med 7 tabletter - 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Endose blister med 10 tabletter - 80 mg/10 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter
telmisartan/amlodipin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onduarp 40 mg /5 mg tabletter

Telmisartan/Amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onduarp
3. Hvordan du bruker Onduarp
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onduarp
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot

Onduarp tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- Telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles "angiotensin II-antagonister". Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Onduarp brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Onduarp

Bruk ikke Onduarp

- hvis du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Onduarp tidlig i svangerskapet – se Advarsler og forsiktighetsregler og avsnittet om graviditet.)

- dersom du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren).
- dersom du lider av alvorlig lavt blodtrykk (inkludert sjokk).
- dersom du lider av lav pumpeeffekt av hjertet på grunn av en alvorlig hjertefeil.
- dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med Rasilez.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Onduarp dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- Innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- Leversykdom
- Hjerteproblemer
- Forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- Forhøyet kaliuminnhold i blodet
- Diabetes
- Innsnevring av aorta (aortisk stenose)
- Brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- Hjerteinfarkt de siste fire ukene

Rådfør deg med lege før du tar Onduarp:

- dersom du tar Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- dersom du tar digoksin

Informér legen om at du tar Onduarp dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Onduarp anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onduarp

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Onduarp:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, reninhemmere
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- Rifampicin, johannesurt
- Legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- Erytromycin (antibiotikum)

- Diltiazem (hjertemedisin)
- Simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- Digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Onduarp reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler). Alkohol kan forverre lavt blodtrykk ytterligere. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Inntak av Onduarp sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Onduarp, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp.

Graviditet og amming

Graviditet

Informer legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Onduarp før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Onduarp. Onduarp er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Onduarp er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Onduarp inneholder sorbitol.

Dersom legen din har fortalt deg at du er overfølsom (intolerant) overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Onduarp.

3. Hvordan du bruker Onduarp

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Onduarp er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Onduarp tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Onduarp med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer bør dosen normalt ikke overskride en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Onduarp

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Onduarp

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det og fortsett deretter som vanlig. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Onduarp

Det er viktig at du tar Onduarp hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Onduarp er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Onduarp.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter, diaré, sykdomsfølelse (kvalme), kløe, leddsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymmer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, hovent tannkjøtt, ubehag i magen, munntørrehet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (ubehag), økte verdier av urinsyre i blodet.

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Onduarp:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjoner (f. eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon*, elveblest (urticaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

*Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Humørsvingninger, nedsatt syn, øresus, kortpustethet, nysing/rennende nese, endret tilstand i tarmen, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørrelse av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodårene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urticaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Onduarp

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Onduarp tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onduarp

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som besilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse, natriumhydroksid, sorbitol (E420).

Hvordan Onduarp ser ut og innholdet i pakningen

Onduarp 40 mg/5 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolags tabletter merket med produktkoden A1 på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

Onduarp finnes i pakninger som inneholder 28 tabletter i aluminium/aluminium blistere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onduarp 40 mg /10 mg tabletter

Telmisartan/Amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onduarp
3. Hvordan du bruker Onduarp
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onduarp
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot

Onduarp tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- Telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles "angiotensin II-antagonister". Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Onduarp brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Onduarp

Bruk ikke Onduarp

- hvis du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Onduarp tidlig i svangerskapet – se Advarsler og forsiktighetsregler og avsnittet om graviditet.)

- dersom du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren).
- dersom du lider av alvorlig lavt blodtrykk (inkludert sjokk).
- dersom du lider av lav pumpeeffekt av hjertet på grunn av en alvorlig hjertefeil.
- dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med Rasilez.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Onduarp dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- Innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- Leversykdom
- Hjerteproblemer
- Forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- Forhøyet kaliuminnhold i blodet
- Diabetes
- Innsnevring av aorta (aortisk stenose)
- Brystmerter, forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- Hjerteinfarkt de siste fire ukene

Rådfør deg med lege før du tar Onduarp:

- dersom du tar Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- dersom du tar digoksin

Informer legen om at du tar Onduarp dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Onduarp anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onduarp

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Onduarp:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, reninhemmere
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- Rifampicin, johannesurt
- Legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- Erytromycin (antibiotikum)

- Diltiazem (hjertemedisin)
- Simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- Digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Onduarp reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler). Alkohol kan forverre lavt blodtrykk ytterligere. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Inntak av Onduarp sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Onduarp, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp.

Graviditet og amming

Graviditet

Inform legene dine dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legene dine vil vanligvis råde deg til å slutte med Onduarp før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Onduarp. Onduarp er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Inform legene dine dersom du ammer eller skal begynne å amme. Onduarp er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Onduarp inneholder sorbitol.

Dersom legen din har fortalt deg at du er overfølsom (intolerant) overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Onduarp.

3. Hvordan du bruker Onduarp

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Onduarp er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Onduarp tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Onduarp med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer bør dosen normalt ikke overskride en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Onduarp

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Onduarp

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det og fortsett deretter som vanlig. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Onduarp

Det er viktig at du tar Onduarp hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Onduarp er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Onduarp.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter, diaré, sykdomsfølelse (kvalme), kløe, leddsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymmer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, hovent tannkjøtt, ubehag i magen, munntørrehet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (ubehag), økte verdier av urinsyre i blodet.

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Onduarp:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjoner (f. eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon*, elveblest (urticaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

*Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Humørsvingninger, nedsatt syn, øresus, kortpustethet, nysing/rennende nese, endret tilstand i tarmen, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørrelse av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodårene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urticaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Onduarp

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Onduarp tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onduarp

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 40 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som besilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse, natriumhydroksid, sorbitol (E420).

Hvordan Onduarp ser ut og innholdet i pakningen

Onduarp 40 mg/10 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolags tabletter merket med produktkoden A2 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

Onduarp finnes i pakninger som inneholder 28 tabletter i aluminium/aluminium blistere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onduarp 80 mg /5 mg tabletter

Telmisartan/Amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onduarp
3. Hvordan du bruker Onduarp
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onduarp
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot

Onduarp tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- Telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles "angiotensin II-antagonister". Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Onduarp brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Onduarp

Bruk ikke Onduarp

- hvis du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Onduarp tidlig i svangerskapet – se Advarsler og forsiktighetsregler og avsnittet om graviditet.)

- dersom du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren).
- dersom du lider av alvorlig lavt blodtrykk (inkludert sjokk).
- dersom du lider av lav pumpeeffekt av hjertet på grunn av en alvorlig hjertefeil.
- dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med Rasilez.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Onduarp dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- Innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- Leversykdom
- Hjerteproblemer
- Forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- Forhøyet kaliuminnhold i blodet
- Diabetes
- Innsnevring av aorta (aortisk stenose)
- Brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- Hjerteinfarkt de siste fire ukene

Rådfør deg med lege før du tar Onduarp:

- dersom du tar Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- dersom du tar digoksin

Informér legen om at du tar Onduarp dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Onduarp anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onduarp

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Onduarp:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, reninhemmere
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- Rifampicin, johannesurt
- Legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- Erytromycin (antibiotikum)

- Diltiazem (hjertemedisin)
- Simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- Digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Onduarp reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler). Alkohol kan forverre lavt blodtrykk ytterligere. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Inntak av Onduarp sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Onduarp, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp.

Graviditet og amming

Graviditet

Informer legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Onduarp før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Onduarp. Onduarp er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informer legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Onduarp er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Onduarp inneholder sorbitol.

Dersom legen din har fortalt deg at du er overfølsom (intolerant) overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Onduarp.

3. Hvordan du bruker Onduarp

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Onduarp er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Onduarp tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Onduarp med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer bør dosen normalt ikke overskride en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Onduarp

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Onduarp

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det og fortsett deretter som vanlig. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Onduarp

Det er viktig at du tar Onduarp hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Onduarp er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Onduarp.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter, diaré, sykdomsfølelse (kvalme), kløe, leddsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzzymer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, hovent tannkjøtt, ubehag i magen, munntørrehet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (ubehag), økte verdier av urinsyre i blodet.

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Onduarp:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjoner (f. eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon*, elveblest (urticaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

*Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Humørsvingninger, nedsatt syn, øresus, kortpustethet, nysing/rennende nese, endret tilstand i tarmen, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørrelse av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodårene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urticaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Onduarp

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Onduarp tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onduarp

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 5 mg amlodipin (som besilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse, natriumhydroksid, sorbitol (E420).

Hvordan Onduarp ser ut og innholdet i pakningen

Onduarp 80 mg/5 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolags tabletter merket med produktkoden A3 på den ene siden og firmalogo på den andre siden.

Onduarp finnes i pakninger som inneholder 28 tabletter i aluminium/aluminium blistere, eller i pakninger som inneholder 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium endose blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 8
8

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onduarp 80 mg /10 mg tabletter

Telmisartan/Amlodipin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onduarp
3. Hvordan du bruker Onduarp
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onduarp
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Onduarp er, og hva det brukes mot

Onduarp tabletter inneholder to virkestoffer som kalles telmisartan og amlodipin. Begge disse stoffene bidrar til å kontrollere det høye blodtrykket ditt:

- Telmisartan tilhører en gruppe stoffer som kalles "angiotensin II-antagonister". Angiotensin II er et stoff som produseres i kroppen og som får blodårene til å trekke seg sammen slik at blodtrykket stiger. Telmisartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.

Dette betyr at begge disse virkestoffene virker sammen for å bidra til at blodårene ikke trekker seg sammen. Derfor slapper blodårene av og blodtrykket senkes.

Onduarp brukes til å behandle høyt blodtrykk

- hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er godt nok kontrollert med amlodipin.
- hos voksne pasienter som allerede tar telmisartan og amlodipin i separate tabletter, og som isteden ønsker å ta de samme dosene i én tablett siden dette er enklere.

Hvis høyt blodtrykk ikke behandles kan det skade blodårene i flere organer, noe som kan øke pasientens risiko for alvorlige hendelser som hjerteinfarkt, hjerte- eller nyresvikt, slag eller blindhet. Høyt blodtrykk gir vanligvis ingen symptomer før skaden skjer. Det er derfor viktig å måle blodtrykket regelmessig for å kontrollere at det ligger innenfor det normale området.

2. Hva du må vite før du bruker Onduarp

Bruk ikke Onduarp

- hvis du er allergisk overfor telmisartan eller amlodipin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre legemidler av dihydropyridin-typen (en type kalsiumkanalblokker).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Onduarp tidlig i svangerskapet – se Advarsler og forsiktighetsregler og avsnittet om graviditet.)

- dersom du har alvorlige leverproblemer eller galleveisforstoppelse (problemer med avløp av galle fra leveren og galleblæren).
- dersom du lider av alvorlig lavt blodtrykk (inkludert sjokk).
- dersom du lider av lav pumpeeffekt av hjertet på grunn av en alvorlig hjertefeil.
- dersom du har diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med Rasilez.

Ta kontakt med legen din eller spør på apoteket før du tar Onduarp dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege dersom du har eller har hatt noen av følgende tilstander eller sykdommer:

- Nyresykdom eller har gjennomgått nyretransplantasjon
- Innsnevring av blodårene til den ene eller begge nyrene (nyrearteriestenose)
- Leversykdom
- Hjerteproblemer
- Forhøyede aldosteronverdier (som fører til opphopning av vann og salt i kroppen samtidig med ubalanse i forskjellige mineraler i blodet)
- Lavt blodtrykk (hypotensjon), som kan forekomme dersom du er dehydrert (stort væsketap fra kroppen) eller har saltmangel pga. behandling med diuretika (vanndrivende tabletter), saltfattig kost, diaré eller oppkast
- Forhøyet kaliuminnhold i blodet
- Diabetes
- Innsnevring av aorta (aortisk stenose)
- Brystmerter forbundet med hjertet, både ved hvile eller ved minimal anstrengelse (ustabil angina pectoris)
- Hjerteinfarkt de siste fire ukene

Rådfør deg med lege før du tar Onduarp:

- dersom du tar Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- dersom du tar digoksin

Informér legen om at du tar Onduarp dersom du skal gjennomgå et kirurgisk inngrep eller trenger bedøvelse (anestesi).

Barn og ungdom

Onduarp anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onduarp

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan måtte endre dosen av de andre legemidlene eller ta andre forholdsregler. I enkelte tilfeller kan du komme til å måtte slutte med et av legemidlene. Dette gjelder særlig hvis legemidlene angitt nedenfor tas samtidig med Onduarp:

- Legemidler som inneholder litium til behandling av visse typer depresjon
- Legemidler som kan øke kaliumverdiene i blodet, slik som salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika (visse vanndrivende tabletter)
- ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, reninhemmere
- NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen), heparin, legemidler som hemmer immunforsvaret (f. eks. ciklosporin eller takrolimus) og antibiotikumet trimetoprim
- Rifampicin, johannesurt
- Legemidler som brukes mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir) eller til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketoconazol)
- Erytromycin (antibiotikum)

- Diltiazem (hjertemedisin)
- Simvastatin til behandling av forhøyede kolesterolnivåer
- Rasilez, et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
- Digoksin

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan effekten av Onduarp reduseres når du tar NSAIDs (ikke-steroid betennelsesdempende legemidler, f. eks. acetylsalisylsyre eller ibuprofen) eller kortikosteroider.

Onduarp kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller av legemidler med mulig blodtrykkssenkende virkning (f.eks. baklofen, amifostin, nevroleptika eller antidepressive midler). Alkohol kan forverre lavt blodtrykk ytterligere. Dette kan oppleves som svimmelhet når du står oppreist.

Inntak av Onduarp sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3.

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt når du tar Onduarp, fordi dette hos noen kan føre til økte blodnivåer av virkestoffet amlodipin og kan forsterke den blodtrykkssenkende effekten av Onduarp.

Graviditet og amming

Graviditet

Informér legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Onduarp før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Onduarp. Onduarp er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og skal ikke benyttes under svangerskapets andre og tredje trimester, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Onduarp er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan oppleve bivirkninger som besvimelse, tretthet, svimmelhet eller en følelse av å rotere (vertigo) når de behandles for høyt blodtrykk. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever slike bivirkninger.

Onduarp inneholder sorbitol.

Dersom legen din har fortalt deg at du er overfølsom (intolerant) overfor noen sukkertyper bør du rådføre deg med legen din før du tar Onduarp.

3. Hvordan du bruker Onduarp

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Onduarp er én tablett daglig. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag. Onduarp tablettene skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Du kan ta Onduarp med eller uten mat. Tablettene svelges med vann eller annen alkoholfri drikke.

Hvis du har leverproblemer bør dosen normalt ikke overskride en 40 mg/5 mg tablett eller en 40 mg/10 mg tablett per dag.

Dersom du tar for mye av Onduarp

Kontakt lege, apotek eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mange tabletter. Du kan oppleve lavt blodtrykk og høy puls. Lav puls, svimmelhet, redusert nyrefunksjon inkludert nyresvikt, påfallende og langvarig lavt blodtrykk inkludert sjokk og død har også blitt rapportert.

Dersom du har glemt å ta Onduarp

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det og fortsett deretter som vanlig. Har du glemt å ta medisinen en dag, fortsetter du som vanlig dagen etter. **Du må ikke** ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Onduarp

Det er viktig at du tar Onduarp hver dag inntil legen gir deg annen beskjed. Du bør snakke med lege eller apotek dersom du får inntrykk av at effekten av Onduarp er for sterk eller for svak.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du må ta kontakt med din lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

Sepsis (ofte kalt ”blodforgiftning”, er en alvorlig infeksjon som involverer hele kroppen), raskt innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem); disse bivirkningene er sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 pasienter), men svært alvorlige. Pasienter må slutte å ta dette legemidlet og kontakte sin lege umiddelbart. Disse bivirkningene kan være dødelige hvis de ikke blir behandlet. En økt forekomst av sepsis er observert for telmisartan alene, men kan imidlertid ikke utelukkes for Onduarp.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

Svimmelhet, hevelse av ankler (ødem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Søvnighet, migrene, hodepine, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, følelse av å rotere (vertigo), lav puls, hjertebank (du merker hjerteslagene), lavt blodtrykk (hypotensjon), svimmelhet når du reiser deg opp (ortostatisk hypotensjon), rødming, hoste, magesmerter, diaré, sykdomsfølelse (kvalme), kløe, leddsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, manglende evne til å få ereksjon, svakhet, brystmerter, tretthet, hevelser (ødem), økte verdier av leverenzymmer.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Blærekatarr, tristhet (depresjon), angstfølelse, søvnløshet, besvimelse, skade på nerver i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, smaksforstyrrelser, skjelving, oppkast, hovent tannkjøtt, ubehag i magen, munntørrehet, eksem (en hudlidelse), rødhet i huden, utslett, ryggmerter, smerter i bena, trang til å late vannet i løpet av natten, sykdomsfølelse (ubehag), økte verdier av urinsyre i blodet.

Følgende bivirkninger er observert med enkeltkomponentene telmisartan eller amlodipin og kan også oppstå med Onduarp:

Telmisartan

Hos pasienter som tar telmisartan alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjoner (f. eks sår hals, betente bihuler, forkjølelse), mangel på røde blodlegemer (anemi), høyt nivå av kalium i blodet, kortpustethet, oppblåsthet, økt svetting, nyreskade inkludert akutt nyresvikt, økte nivåer av kreatinin.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Økning i visse hvite blodceller (eosinofili), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), lavt blodsukker (hos diabetespasienter), nedsatt syn, høy puls, urolig mage, unormal leverfunksjon*, elveblest (urticaria), legemiddelutslett, betennelse i sener, influensaliknende sykdom (for eksempel muskelsmerter, generell uvelhetsfølelse), redusert hemoglobin (et protein i blodet), økte nivåer av kreatininfosfokinase i blodet.

*Utifra erfaringer med telmisartan etter markedsføring, forekom de fleste tilfeller av unormal leverfunksjon og leversykdom hos japanske pasienter. Sannsynligvis inntreffer denne bivirkningen hyppigere hos japanske pasienter.

Amlodipin

Hos pasienter som tar amlodipin alene er følgende tilleggsvirkninger blitt rapportert:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

Humørsvingninger, nedsatt syn, øresus, kortpustethet, nysing/rennende nese, endret tilstand i tarmen, hårtap, uvanlige blåmerker og blødninger (skade på røde blodceller), hudmisfarging, økt svetting, vanskeligheter med vannlating, økt trang til å late vannet særlig om natten, forstørring av mannlige bryster, smerter, vektøkning, vekttap.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

Forvirring.

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):

Redusert antall hvite blodceller (leukopeni), lavt antall blodplater (trombocytopeni), allergiske reaksjoner (f.eks utslett, kløe, pustevansker, hvesing, hevelse i ansiktet eller lavt blodtrykk), overskudd av blodsukker, ukontrollerbare rykninger eller rykkende bevegelser, hjerteinfarkt, uregelmessig hjerterytme, betennelse i blodårene, betent bukspyttkjertel, betennelse i mageslimhinnen (gastritt), betennelse i leveren, gulfarging av huden (gulsott), økte nivåer av leverenzymmer med gulsott, hurtig innsettende hevelse i hud og slimhinner (angioødem), alvorlige hudreaksjoner, elveblest (urticaria), alvorlige allergiske reaksjoner med blemmeutbrudd i hud og slimhinner (eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom), økt hudfølsomhet overfor solen.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Onduarp

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Onduarp tabletten skal tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onduarp

- Virkestoffer er telmisartan og amlodipin.
Hver tablett inneholder 80 mg telmisartan og 10 mg amlodipin (som besilat).
- Andre innholdsstoffer er kolloidal vannfri silika, brilliantblå FCF (E133), sort jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), magnesiumstearat, maisstivelse, meglumin, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K25, pregelatinisert stivelse, natriumhydroksid, sorbitol (E420).

Hvordan Onduarp ser ut og innholdet i pakningen

Onduarp 80 mg/10 mg tabletter er blå og hvite, ovale, tolags tabletter merket med produktkoden A4 på den ene siden og firmalogo på den andre siden..

Onduarp finnes i pakninger som inneholder 28 tabletter i aluminium/aluminium blistere, eller i pakninger som inneholder 360 (4 x 90 x 1) tabletter i aluminium/aluminium endose blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.