

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku „41“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

Pridaná liečba

Onduarp je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný na amlodipíne.

Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Onduarp s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Onduarpu je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je Onduarp 80 mg/10 mg, jedna tableta denne. Onduarp je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biodostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok (pozri časť 4.5).

Pridaná liečba

Onduarp 40 mg/5 mg tablety sa môžu podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný so samotným amlodipínom 5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Onduarp 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Onduarpu obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne, napr. z dôvodu zvýšenia pohodlia alebo kompliance.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní Onduarpu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatrnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poškodenou funkciou pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má Onduarp podávať s opatrnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4). Onduarp je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Onduarpu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Onduarp sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Onduarp sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žľových ciest a ťažké poškodenie funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Závažná hypotenzia
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Poškodenie funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečennou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Onduarp sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiace na renín-angiotenzín-aldosterónový systém, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Onduarp užíva u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Onduarpu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby Onduarpom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je použitie telmisartanu v kombinácii s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Ako dôsledok inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému sa zaznamenali u citlivých jedincov hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny v obličkových funkciách (vrátane akútneho zlyhania obličiek), zvlášť ak sa kombinujú lieky, ktoré ovplyvňujú tento systém. Dvojité blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pri podávaní telmisartanu s ďalšími blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému) sa preto neodporúča. Ak sa súbežné podávanie liekov pokladá za potrebné, je vhodné dôsledne sledovať obličkové funkcie.

Iné stavy so stimuláciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spája s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Nestabilná angina pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie Onduarpu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

Srdcové zlyhanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhania (pozri časť 5.1).

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, poškodenie funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rhabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať Onduarp.

Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzívne lieky

Antihypertenzívny účinok Onduarpu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane Onduarpu, napr. baklofén, amiosín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzívneho účinku.

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Dvojitá blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je kombinácia telmisartanu s aliskirenom kontraindikovaná ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a neodporúča sa ani pre iných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4).

Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzívny účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

Ramipril

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

CYP3A4 induktory

Nie sú dostupné údaje týkajúce sa účinku CYP3A4 induktorov na amlodipín. Súbežné použitie CYP3A4 induktorov (t.j. rifampicín, *Hypericum perforatum*) môžu viesť k nižším plazmatickým koncentráciám amlodipínu.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

Iné

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atrovastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, cyklosporín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Onduarpu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s Onduarpom na zvieratách sa neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Údaje obmedzeného množstva tehotných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

Laktácia

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu a/alebo amlodipínu počas laktácie, použitie Onduarpu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami. Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiaden účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiaden účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onduarp má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri šoférovaní alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidla alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Bezpečnosť a znášanlivosť Onduarpu sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u vyše 3 500 pacientov, z toho 2 500 dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			cystitída
Psychické poruchy			depresia, úzkosť, nespavosť,
Poruchy nervového systému	závraty	ospalosť, migréna, bolesti hlavy, parestézie	synkopa, periférna neuropatia, hypoestézia, poruchy chuti, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesti brucha, hnačky, nauzea	vracanie, hypertrofia gingív, dyspepsia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy kostrovej a		bolesti kĺbov,	bolesti chrbta,

svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče (kŕče v nohách), bolesti svalov	bolesti končatín (bolesti nôh)
Poruchy obličiek a močových ciest			nočné močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektilná dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	asténia, bolesť na hrudníku, únava, edém	malaise
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené pečeňové enzýmy	zvýšená kyselina močová v krvi

Doplňujúce informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky prevažne zaznamenané pri jednej zložke (telmisartan alebo amlodipín) môžu byť taktiež potenciálne nežiaducimi účinkami Onduarpu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických štúdiách alebo v priebehu postmarketingového obdobia.

Telmisartan

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcie horného respiračného traktu vrátane faringytídy a sinusitídy, infekcie močových ciest vrátane cystitídy
 Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia
 Zriedkavé: Trombocytopénia, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Precitlivenosť, anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia
 Zriedkavé: Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha zraku

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Plynatosť
 Zriedkavé: Brušná nepohoda

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, porucha pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté:	Nadmerné potenie
Zriedkavé:	Angioedém (so smrteľnými následkami), vyrážka z liekov, toxická kožná vyrážka, žihľavka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé:	Bolesť šľachy (tendinitis ako príznak)
------------	--

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté:	Obličková nedostatočnosť vrátane akútneho zlyhania obličiek
--------------	---

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé:	Ochorenie podobné chrípke
------------	---------------------------

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté:	Zvýšený kreatinín v krvi
Zriedkavé:	Zvýšená kreatín fosfokináza v krvi, znížený hemoglobín

¹: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

²: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u Japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u Japonských pacientov.

Amlodipín

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé:	Leukocytopénia, trombocytopénia
------------------	---------------------------------

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé:	Precitlivosť
------------------	--------------

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé:	Hyperglykémia
------------------	---------------

Psychické poruchy

Menej časté:	Zmeny nálady
Zriedkavé:	Zmätenosť

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé:	Extrapiramídový syndróm
------------------	-------------------------

Poruchy oka

Menej časté:	Porucha zraku
--------------	---------------

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté:	Tinitus
--------------	---------

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé:	Infarkt myokardu, arytmia, ventriculárna tachykardia, atriálna fibrilácia
------------------	---

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé:	Vaskulitída
------------------	-------------

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť, rinitis

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Zmena vyprázdňovacích návykov

Veľmi zriedkavé: Pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Veľmi zriedkavé: Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou v súvislosti s cholestázou)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Alopécia, purpura, depigmentácia kože, hyperhydróza

Veľmi zriedkavé: Angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Poruchy močenia, polakizúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Prírastok hmotnosti, úbytok hmotnosti

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že znaky a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Onduarp kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Onduarp raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzívny účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo

porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebo kontrolovanej štúdie (PRAISE-1), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívalí digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebo kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní s placebo.

Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebo kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Onduarpu viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Onduarp vykázal redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Redukcia diastolického krvného tlaku < 90 mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % reagovala

dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Onduarp (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Onduarp (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečba bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Onduarpu. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Onduarpom 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej dávke Onduarpu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Onduarpe bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Onduarp v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Onduarpom 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Onduarpom 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipíne 10 mg.

Antihypertenzívny účinok Onduarpu bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Onduarp sa nesledoval v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

(ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

Deti a dospievajúci

Európska Medicínska Agentúra upustila od povinnosti predkladať výsledky štúdií s Onduarpom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hypertenziou (pozri časť 4.2. pre informácie o použití u detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixnej kombinácie (FDC)

Rozsah a miera absorpcie Onduarpu sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{dss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desať percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

Linearita/ne-linearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poškodením obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Počas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poškodením funkcie pečene nemení. Pacienti s pečennou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a

hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickéj dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipín maleátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m² povrchu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Magnéziumstearát

Kukurličný škrob

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza

Povidon K25

Predželatinovaný škrob

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24 november 2011
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Modro-biele dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

Pridaná liečba

Onduarp je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný na amlodipíne.

Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Onduarp s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Onduarpu je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je Onduarp 80 mg/10 mg, jedna tableta denne. Onduarp je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biodostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok (pozri časť 4.5).

Pridaná liečba

Onduarp 40 mg/10 mg tablety sa môžu podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný so samotným amlodipínom 10 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Onduarp 40 mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Onduarpu obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne, napr. z dôvodu zvýšenia pohodlia alebo kompliance.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

Pacienti s poškodenou funkciou obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní Onduarpu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poškodenou funkciou pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má Onduarp podávať s opatnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4). Onduarp je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Onduarpu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Onduarp sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Onduarp sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest a ťažké poškodenie funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Závažná hypotenzia
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Poškodenie funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečennou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Onduarp sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiace na renín-angiotenzín-aldosterónový systém, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Onduarp užíva u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Onduarpu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby Onduarpom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je použitie telmisartanu v kombinácii s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Ako dôsledok inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému sa zaznamenali u citlivých jedincov hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny v obličkových funkciách (vrátane akútneho zlyhania obličiek), zvlášť ak sa kombinujú lieky, ktoré ovplyvňujú tento systém. Dvojité blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pri podávaní telmisartanu s ďalšími blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému) sa preto neodporúča. Ak sa súbežné podávanie liekov pokladá za potrebné, je vhodné dôsledne sledovať obličkové funkcie.

Iné stavy so stimuláciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spája s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Nestabilná angina pectoris, akútne infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie Onduarpu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

Srdcové zlyhanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhania (pozri časť 5.1).

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, poškodenie funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rhabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať Onduarp.

Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzívne lieky

Antihypertenzívny účinok Onduarpu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane Onduarpu, napr. baklofén, amiosín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzívneho účinku.

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Dvojitá blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je kombinácia telmisartanu s aliskirenom kontraindikovaná ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a neodporúča sa ani pre iných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4).

Súčasnité užívanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k signifikantnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxikita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súčasnité užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzívny účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacient alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

Ramipril

V jednej štúdii súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a $C_{\max}$ ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

CYP3A4 induktory

Nie sú dostupné údaje týkajúce sa účinku CYP3A4 induktorov na amlodipín. Súbežné použitie CYP3A4 induktorov (t.j. rifampicín, *Hypericum perforatum*) môžu viesť k nižším plazmatickým koncentráciám amlodipínu.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Simvastatín

Súbežné podávanie viackrát násobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

Iné

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atrovastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, cyklosporín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Onduarpu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s Onduarpom na zvieratách sa neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Údaje obmedzeného množstva tehotných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného porodu.

Laktácia

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu a/alebo amlodipínu počas laktácie, použitie Onduarpu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonali sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiaden účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiaden účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onduarp má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri šoférovaní alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť.

Pokiaľ pacienti pocítia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidla alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Bezpečnosť a znášanlivosť Onduarpu sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u vyše 3 500 pacientov, z toho 2 500 dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			cystitída
Psychické poruchy			depresia, úzkosť, nespavosť,
Poruchy nervového systému	závraty	ospalosť, migréna, bolesti hlavy, parestézie	synkopa, periférna neuropatia, hypoestézia, poruchy chuti, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesti brucha, hnačky, nauzea	vracanie, hypertrofia gingív, dyspepsia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesti kĺbov, svalové kŕče (kŕče v nohách),	bolesti chrbta, bolesti končatín (bolesti nôh)

		bolesti svalov	
Poruchy obličiek a močových ciest			nočné močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektilná dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	asténia, bolesť na hrudníku, únava, edém	malaise
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené pečeňové enzýmy	zvýšená kyselina močová v krvi

Doplňujúce informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky prevažne zaznamenané pri jednej zložke (telmisartan alebo amlodipín) môžu byť taktiež potenciálne nežiaducimi účinkami Onduarpu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických štúdiách alebo v priebehu postmarketingového obdobia.

Telmisartan

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcie horného respiračného traktu vrátane faringytídy a sinusitídy, infekcie močových ciest vrátane cystitídy
 Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia
 Zriedkavé: Trombocytopénia, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Precitlivosť, anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia
 Zriedkavé: Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha zraku

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Plynatosť
 Zriedkavé: Brušná nepohoda

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, porucha pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Nadmerné potenie

Zriedkavé:	Angioedém (so smrteľnými následkami), vyrážka z liekov, toxická kožná vyrážka, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Zriedkavé:	Bolesť šľachy (tendinitis ako príznak)
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Obličková nedostatočnosť vrátane akútneho zlyhania obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Zriedkavé:	Ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté:	Zvýšený kreatinín v krvi
Zriedkavé:	Zvýšená kreatín fosfokináza v krvi, znížený hemoglobín
¹ : táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym ² : väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.	
<u>Amlodipín</u>	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé:	Leukocytopénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé:	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé:	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté:	Zmeny nálady
Zriedkavé:	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi zriedkavé:	Extrapiramídový syndróm
Poruchy oka	
Menej časté:	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi zriedkavé:	Infarkt myokardu, arytmia, ventriculárna tachykardia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev	
Veľmi zriedkavé:	Vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť, rinitis

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Zmena vyprázdňovacích návykov

Veľmi zriedkavé: Pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou v súvislosti s cholestázou)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Alopécia, purpura, depigmentácia kože, hyperhydróza

Veľmi zriedkavé: Angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Poruchy močenia, polakizúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Prírastok hmotnosti, úbytok hmotnosti

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že znaky a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Onduarp kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Onduarp raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne väže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich novej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzívny účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo

porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE-1), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívalí digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiacieho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní s placebom.

Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Onduarpu viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Onduarp vykázal redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Redukcia diastolického krvného tlaku < 90 mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % reagovala

dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Onduarp (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Onduarp (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečba bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Onduarpu. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Onduarpom 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titracii Onduarpu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Onduarpe bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Onduarp v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Onduarpom 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Onduarpom 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipíne 10 mg.

Antihypertenzívny účinok Onduarpu bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Onduarp sa nesledoval v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

(ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

Deti a dospelí

Európska Medicínska Agentúra upustila od povinnosti predkladať výsledky štúdií s Onduarpom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hypertenziou (pozri časť 4.2. pre informácie o použití u detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixnej kombinácie (FDC)

Rozsah a miera absorpcie Onduarpu sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{ds}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

Linearita/ne-linearita:

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poškodením obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Počas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poškodením funkcie pečene nemení. Pacienti s pečevnou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a

hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickéj dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipín maleátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m² povrchu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Magnéziumstearát

Kukurličný škrob

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza

Povidon K25

Predželatinovaný škrob

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24 november 2011
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Modro-biela dvojvrstvová tableta oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku 40.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

Pridaná liečba

Onduarp je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný na amlodipíne.

Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Onduarp s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Onduarpu je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je Onduarp 80 mg/10 mg, jedna tableta denne. Onduarp je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biodostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok (pozri časť 4.5).

Pridaná liečba

Onduarp 80 mg/5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný s liekom Onduarp 40 mg/5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Onduarp 40mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Onduarpu obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne, napr. z dôvodu zvýšenia pohodlia alebo kompliance.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní Onduarpu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poškodením funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má Onduarp podávať s opatnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4). Onduarp je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Onduarpu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Onduarp sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Onduarp sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žľazových ciest a ťažké poškodenie funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Závažná hypotenzia
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Poškodenie funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žlčou. U pacientov s obštrukčnými žlčovými poruchami alebo pečennou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Onduarp sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiace na renín-angiotenzín-aldosterónový systém, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Onduarp užíva u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Onduarpu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby Onduarpom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je použitie telmisartanu v kombinácii s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Ako dôsledok inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému sa zaznamenali u citlivých jedincov hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny v obličkových funkciách (vrátane akútneho zlyhania obličiek), zvlášť ak sa kombinujú lieky, ktoré ovplyvňujú tento systém. Dvojité blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pri podávaní telmisartanu s ďalšími blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému) sa preto neodporúča. Ak sa súbežné podávanie liekov pokladá za potrebné, je vhodné dôsledne sledovať obličkové funkcie.

Iné stavy so stimuláciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Nestabilná angina pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie Onduarpu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

Srdcové zlyhanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhania (pozri časť 5.1).

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, poškodenie funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rhabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať Onduarp.

Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzívne lieky

Antihypertenzívny účinok Onduarpu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane Onduarpu, napr. baklofén, amiosín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzívneho účinku.

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Dvojitá blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je kombinácia telmisartanu s aliskirenom kontraindikovaná ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a neodporúča sa ani pre iných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4).

Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzívny účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

Ramipril

V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22% a prípadne o 50%. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatrnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

CYP3A4 induktory

Nie sú dostupné údaje týkajúce sa účinku CYP3A4 induktorov na amlodipín. Súbežné použitie CYP3A4 induktorov (t.j. rifampicín, *Hypericum perforatum*) môžu viesť k nižším plazmatickým koncentráciám amlodipínu.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

Iné

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atrovastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, cyklosporín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Onduarpu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s Onduarpom na zvieratách sa neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Údaje obmedzeného množstva tehotných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného porodu.

Laktácia

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu a/alebo amlodipínu počas laktácie, použitie Onduarpu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonal sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu. V predklinických štúdiách sa nezistil žiaden účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiaden účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onduarp má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri šoférovaní alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pociatia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidla alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Bezpečnosť a znášanlivosť Onduarpu sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u vyše 3 500 pacientov, z toho 2 500 dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			cystitída
Psychické poruchy			depresia, úzkosť, nespavosť,
Poruchy nervového systému	závraty	ospalosť, migréna, bolesti hlavy, parestézie	synkopa, periférna neuropatia, hypoestézia, poruchy chuti, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesti brucha, hnačky, nauzea	vracanie, hypertrofia gingív, dyspepsia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesti kĺbov, svalové kŕče (kŕče v nohách), bolesti svalov	bolesti chrbta, bolesti končatín (bolesti nôh)
Poruchy obličiek a močových ciest			nočné močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektálna dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	asténia, bolesť na hrudníku, únava, edém	malaise
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené pečeňové enzýmy	zvýšená kyselina močová v krvi

Doplňujúce informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky prevažne zaznamenané pri jednej zložke (telmisartan alebo amlodipín) môžu byť taktiež potenciálne nežiaducimi účinkami Onduarpu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických štúdiách alebo v priebehu postmarketingového obdobia.

Telmisartan

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcie horného respiračného traktu vrátane faringytídy a sinusitídy, infekcie močových ciest vrátane cystitídy
Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia
Zriedkavé: Trombocytopenia, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Precitlivosť, anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia
Zriedkavé: Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha zraku

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Plynatosť
Zriedkavé: Brušná nepohoda

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, porucha pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Nadmerné potenie
Zriedkavé: Angioedém (so smrteľnými následkami), vyrážka z liekov, toxická kožná vyrážka, žihľavka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: Bolesť šľachy (tendinitis ako príznak)

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Obličková nedostatočnosť vrátane akútneho zlyhania obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: Ochorenie podobné chrípke

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Zvýšený kreatinín v krvi

Zriedkavé: Zvýšená kreatín fosfokináza v krvi, znížený hemoglobín

¹: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

²: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Amlodipín

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Leukocytopénia, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Precitlivenosť

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Hyperglykémia

Psychické poruchy

Menej časté: Zmeny nálady

Zriedkavé: Zmätenosť

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: Extrapiramídový syndróm

Poruchy oka

Menej časté: Porucha zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: Infarkt myokardu, arytmia, ventriculárna tachykardia, atriálna fibrilácia

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: Vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť, rinitis

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté:	Zmena vyprázdňovacích návykov
Veľmi zriedkavé:	Pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé:	Hepatitída, žltáčka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou v súvislosti s cholestázou)
------------------	--

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté:	Alopécia, purpura, depigmentácia kože, hyperhydróza
Veľmi zriedkavé:	Angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté:	Poruchy močenia, polakizúria
--------------	------------------------------

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté:	Gynekomastia
--------------	--------------

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté:	Bolesť
--------------	--------

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté:	Prírastok hmotnosti, úbytok hmotnosti
--------------	---------------------------------------

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že znaky a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Onduarp kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Onduarp raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT₁).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzívny účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k

zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní s placebom.

Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Onduarpu viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Onduarp vykázal redukciiu systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Redukcia diastolického krvného tlaku < 90 mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbované východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % reagovala dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Onduarp (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky významnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa významne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Onduarp (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečba bola štatisticky významnejšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Onduarpu. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Onduarpom 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej titracii Onduarpu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Onduarpe bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Onduarp v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Onduarpom 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Onduarpom 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipíne 10 mg.

Antihypertenzívny účinok Onduarpu bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Onduarp sa nesledoval v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

Deti a dospievajúci

Európska Medicínska Agentúra upustila od povinnosti predkladať výsledky štúdií s Onduarpom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s hypertenziou (pozri časť 4.2. pre informácie o použití u detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixnej kombinácie (FDC)

Rozsah a miera absorpcie Onduarpu sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{dss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch pravidelného užívania. Desiat percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

Linearita/ne-linearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutической účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproportčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s $C_{\max}$ a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poškodením obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100%. Počas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poškodením funkcie pečene nemení. Pacienti s pečennou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60%.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibitorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipín maleátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m² povrchu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Magnéziumstearát

Kukuričný škrob

Meglumín

Mikrokryštalická celulóza

Povidon K25

Predželatinovaný škrob

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) vo viacpočetnom balení obsahujúcom 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24 november 2011
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety

Modro-biele dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku 14 na jednej strane a logom spoločnosti na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých:

Pridaná liečba

Onduarp je indikovaný u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný na amlodipíne.

Výmena liečby

Dospelí pacienti užívajúci telmisartan a amlodipín v separátnych tabletách môžu namiesto toho užívať Onduarp s obsahom rovnakých dávok jednotlivých zložiek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Onduarpu je jedna tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka je Onduarp 80 mg/10 mg, jedna tableta denne. Onduarp je indikovaný na dlhodobú liečbu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, keďže sa biodostupnosť môže u niektorých pacientov zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok (pozri časť 4.5).

Pridaná liečba

Onduarp 80 mg/10 mg tablety sa môžu podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Onduarpom 40 mg/10 mg alebo Onduarpom 80 mg/5 mg.

Pred prechodom na fixnú kombináciu sa odporúča individuálne stanovenie dávok liečiv (t.j. amlodipínu a telmisartanu). Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti liečení s 10 mg amlodipínu, u ktorých sa vyskytli niektoré z nežiaducich účinkov podmienených dávkou, ako je edém, môžu byť prestavení na Onduarp 40mg/5 mg raz denne, čím sa zníži dávka amlodipínu bez zníženia celkovej očakávanej antihypertenzívnej odpovede.

Výmena liečby

Pacienti užívajúci tablety telmisartanu a amlodipínu jednotlivo, môžu namiesto toho užívať tablety Onduarpu obsahujúce rovnaké dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete raz denne, napr. z dôvodu zvýšenia pohodlia alebo kompliance.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov. U veľmi starých pacientov je dostupných veľmi málo informácií.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pri používaní Onduarpu u takýchto pacientov sa odporúča zvýšená opatnosť pretože amlodipín ani telmisartan nie sú dialyzovateľné (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Pacienti s poškodením funkcie pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má Onduarp podávať s opatnosťou. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4). Onduarp je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Onduarpu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Onduarp sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Onduarp sa odporúča podávať s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Obštrukčné poruchy žľových ciest a ťažké poškodenie funkcie pečene
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- Závažná hypotenzia
- Obštrukcia prietoku z ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Poškodenie funkcie pečene

Telmisartan je prevažne eliminovaný žľou. U pacientov s obštrukčnými žľovými poruchami alebo pečevnou nedostatočnosťou sa môže očakávať znížený hepatálny klírens. Navyše ako u všetkých kalciových antagonistov, počas amlodipínu je predĺžený u pacientov s poškodením funkcie pečene a odporúčané dávky nie sú stanovené. Onduarp sa má u týchto pacientov podávať opatrne.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi pôsobiace na renín-angiotenzín-aldosterónový systém, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a obličkovej nedostatočnosti.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Onduarp užíva u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Onduarpu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan ani amlodipín nie sú dialyzovateľné.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka napr. následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke, môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu majú upraviť. Pokiaľ sa hypotenzia objaví počas liečby Onduarpom, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je použitie telmisartanu v kombinácii s aliskirenom kontraindikované ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Ako dôsledok inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému sa zaznamenali u citlivých jedincov hypotenzia, synkopa, hyperkaliémia a zmeny v obličkových funkciách (vrátane akútneho zlyhania obličiek), zvlášť ak sa kombinujú lieky, ktoré ovplyvňujú tento systém. Dvojité blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pri podávaní telmisartanu s ďalšími blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému) sa preto neodporúča. Ak sa súbežné podávanie liekov pokladá za potrebné, je vhodné dôsledne sledovať obličkové funkcie.

Iné stavy so stimuláciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém spája s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Nestabilná angina pectoris, akútny infarkt myokardu

Neexistujú dáta podporujúce užívanie Onduarpu u nestabilnej angíny pectoris a počas alebo do 1 mesiaca po infarkte myokardu.

Srdcové zlyhanie

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV nie ischemickej etiológie, sa amlodipín v porovnaní s placebom spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu vo výskyte zhoršeného srdcového zlyhania (pozri časť 5.1).

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže pri liečbe telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém môže spôsobiť hyperkaliémiu. Hyperkaliémia môže byť smrteľná u starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými ochoreniami.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- Diabetes mellitus, poškodenie funkcie obličiek, vek (>70 rokov).
- Kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém a/alebo s náhradami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischemia končatín, rhabdomyolýza, rozsiahla trauma).

Hladina draslíka v sére má byť u týchto pacientov intenzívne sledovaná (pozri časť 4.5).

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú užívať Onduarp.

Iné

Ako pri inom antihypertenzívnom lieku, nadmerná redukcia krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiomyopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických štúdiách neboli pozorované žiadne interakcie medzi dvomi zložkami tejto fixnej kombinácie.

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzívne lieky

Antihypertenzívny účinok Onduarpu sa môže zvýšiť súčasným užívaním iných antihypertenzív.

Lieky s potenciálom zníženia krvného tlaku

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá predpokladať, že môžu potenciovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane Onduarpu, napr. baklofén, amiosín, neuroleptiká alebo antidepresíva. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zvýšená alkoholom.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzívneho účinku.

Interakcie súvisiace s telmisartanom

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Dvojitá blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poškodením funkcie obličiek je kombinácia telmisartanu s aliskirenom kontraindikovaná ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a neodporúča sa ani pre iných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4).

Súčasné užívanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo náhrady draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súčasné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxikita. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súčasné užívanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzívny účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaný pacient alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväžiť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

Ramipril

V jednej štúdii súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súčasné užívanie vyžadujúce opatrnosť

CYP3A4 inhibítory

Pri súčasnom použití s CYP3A4 inhibítorom erytromycínom u mladých pacientov a prípadne diltiazemom u starších pacientov, sa plazmatická koncentrácia amlodipínu zvýšila o 22 % a prípadne o 50 %. V každom prípade je klinická závažnosť tohto zistenia nejasná. Nedá sa presne určiť či silné inhibítory CYP3A4 (t.j. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie amlodipínu vo väčšom rozsahu ako diltiazem. Amlodipín sa má používať so zvýšenou opatnosťou spolu s CYP3A4 inhibítormi. V každom prípade, neboli nahlásené žiadne nežiaduce udalosti, ktoré by sa vzťahovali na túto interakciu.

CYP3A4 induktory:

Nie sú dostupné údaje týkajúce sa účinku CYP3A4 induktorov na amlodipín. Súbežné použitie CYP3A4 induktorov (t.j. rifampicín, *Hypericum perforatum*) môžu viesť k nižším plazmatickým koncentráciám amlodipínu.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Súbežné podanie 240 ml grapefruitovej šťavy s jednou perorálnou dávkou 10 mg amlodipínu 20 zdravým dobrovoľníkom nepreukázalo významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu. Súbežné užívanie amlodipínu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa u pacientov naďalej neodporúča, keďže biodostupnosť amlodipínu sa môže u niektorých z nich zvýšiť a môže mať za následok zvýšený hypotenzívny účinok.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Simvastatín

Súbežné podávanie viackrát násobných dávok amlodipínu so simvastatínom 80 mg malo za následok zvýšenie expozície simvastatínu až na 77 % v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. Preto má byť dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín obmedzená na 20 mg denne.

Iné

Amlodipín sa bezpečne podával s liekmi ako sú digoxín, warfarín, atrovastatín, sildenafil, antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikón), cimetidín, cyklosporín, antibiotiká a perorálne antidiabetiká. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každé liečivo nezávisle malo efekt znižovania krvného tlaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Onduarpu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity s Onduarpom na zvieratách sa neuskutočnili.

Telmisartan

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Štúdie s telmisartanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, u pacientiek, ktoré plánujú graviditu má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Údaje obmedzeného množstva tehotných žien liečených amlodipínom nepreukázali, že amlodipín alebo iný antagonista kalciového receptora má poškodzujúci účinok na zdravie plodu. V každom prípade, existuje však riziko prolongovaného pôrodu.

Laktácia

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia telmisartanu a/alebo amlodipínu počas laktácie, použitie Onduarpu sa neodporúča a preferuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom v priebehu laktácie, obzvlášť pokiaľ ide o dojčenie novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií s kombináciou fixnej dávky alebo s individuálnymi zložkami.

Nevykonal sa osobitné štúdie reprodukčnej toxicity s kombináciou telmisartanu a amlodipínu.

V predklinických štúdiách sa nezistil žiaden účinok telmisartanu na mužskú alebo ženskú plodnosť. Podobne sa nezistil žiaden účinok amlodipínu na mužskú a ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

V predklinických a *in vitro* štúdiách sa pri blokátoroch kalciového kanála pozorovali reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermie, ktoré môžu zhoršiť oplodnenie. Nebola stanovená žiadna klinická významnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Onduarp má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky ako synkopa, ospalosť, nevoľnosť alebo závraty (pozri časť 4.8). Preto sa pri šoférovaní alebo obsluhu strojov odporúča opatrnosť. Pokiaľ pacienti pociatia uvedené nežiaduce účinky, majú sa potenciálne nebezpečným činnostiam ako sú vedenie vozidla alebo obsluha strojov vyhnúť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté nežiaduce účinky zahŕňajú závraty a periférny edém. Zriedkavo sa môže objaviť závažná synkopa (menej než 1 prípad z 1 000 pacientov).

Bezpečnosť a znášanlivosť Onduarpu sa hodnotila v piatich kontrolovaných klinických štúdiách u vyše 3 500 pacientov, z toho 2 500 dostávalo telmisartan v kombinácii s amlodipínom.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			cystitída
Psychické poruchy			depresia, úzkosť, nespavosť,
Poruchy nervového systému	závraty	ospalosť, migréna, bolesti hlavy, parestézie	synkopa, periférna neuropatia, hypoestézia, poruchy chuti, tremor
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia, ortostatická hypotenzia, návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesti brucha, hnačky, nauzea	vracanie, hypertrofia gingív, dyspepsia, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie	ekzém, erytém, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesti kĺbov, svalové kŕče (kŕče v nohách), bolesti svalov	bolesti chrbta, bolesti končatín (bolesti nôh)
Poruchy obličiek a			nočné močenie

močových ciest			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektálna dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	asténia, bolesť na hrudníku, únava, edém	malaise
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšené pečeňové enzýmy	zvýšená kyselina močová v krvi

Doplňujúce informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky prevažne zaznamenané pri jednej zložke (telmisartan alebo amlodipín) môžu byť taktiež potenciálne nežiaducimi účinkami Onduarpu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických štúdiách alebo v priebehu postmarketingového obdobia.

Telmisartan

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcie horného respiračného traktu vrátane faringytídy a sinusitídy, infekcie močových ciest vrátane cystitídy
Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia
Zriedkavé: Trombocytopénia, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Precitlivosť, anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia
Zriedkavé: Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha zraku

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: Tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Plynatosť
Zriedkavé: Brušná nepohoda

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, porucha pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Nadmerné potenie
Zriedkavé: Angioedém (so smrteľnými následkami), vyrážka z liekov, toxická

kožná vyrážka, žihľavka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: Bolesť šľachy (tendinitis ako príznak)

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Obličková nedostatočnosť vrátane akútneho zlyhania obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: Ochorenie podobné chrípke

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Zvýšený kreatinín v krvi

Zriedkavé: Zvýšená kreatín fosfokináza v krvi, znížený hemoglobín

¹: táto príhoda môže byť náhodná alebo spojená s mechanizmom v súčasnosti neznámym

²: väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Amlodipín

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Leukocytopénia, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Precitlivenosť

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: Hyperglykémia

Psychické poruchy

Menej časté: Zmeny nálady

Zriedkavé: Zmätenosť

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: Extrapiramídový syndróm

Poruchy oka

Menej časté: Porucha zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: Infarkt myokardu, arytmia, ventriculárna tachykardia, atriálna fibrilácia

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: Vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dýchavičnosť, rinitis

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Zmena vyprázdňovacích návykov

Veľmi zriedkavé: Pankreatitída, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou v súvislosti s cholestázou)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Alopécia, purpura, depigmentácia kože, hyperhydróza

Veľmi zriedkavé: Angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitivita

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Poruchy močenia, polakizúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Prírastok hmotnosti, úbytok hmotnosti

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predpokladá sa, že znaky a príznaky predávkovania budú v súlade s prehnaným farmakologickým účinkom. Očakáva sa, že výraznejším prejavom predávkovania telmisartanom je hypotenzia a tachykardia; tiež boli hlásené bradykardia, nevoľnosť, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne obličkové zlyhanie.

Predávkovanie amlodipínom môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a pravdepodobne reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne prolongovaná hypotenzia vyúsťujúca až do šoku s následkom smrti.

Liečba

Pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečba má byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času, ktorý uplynul od predávkovania a od závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú navodenie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania oboma zložkami, telmisartanom aj amlodipínom, môže byť užitočné aj aktívne uhlie.

Často sa majú sledovať elektrolyty a kreatinín v sére. Pokiaľ sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte so zdvihnutými končatinami a majú sa mu urýchlene doplniť tekutiny a soli. Má byť zahájená podporná liečba. Na zvrátenie účinku blokády kalciových kanálov môže byť užitočné intravenózne podanie kalcium glukonátu. Telmisartan ani amlodipín sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála; ATC kód: C09DB04.

Onduarp kombinuje dve antihypertenzívne zložky s komplementárnym mechanizmom kontroly krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: antagonistu receptorov angiotenzínu II, telmisartan a dihydropyridínový blokátor kalciových kanálov, amlodipín.

Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka zvlášť.

Onduarp raz denne spôsobuje efektívne a konzistentné zníženie krvného tlaku počas 24 hodinového terapeutického dávkovacieho intervalu.

Telmisartan

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne väže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce reakcie.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie krvného tlaku. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejmý vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického krvného tlaku (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzívny účinok telmisartanu je porovnateľný s účinkom predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lisinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaniach priamo

porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev. Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev vedúci k zníženiu periférnej cievnej rezistencie a tým aj k zníženiu krvného tlaku. Experimentálne dáta dokazujú, že amlodipín sa viaže na oba dihydropyridínový aj non-dihydropyridínový receptor. Amlodipín je relatívne selektívny k cievam s väčším účinkom na vaskulárne hladké svalové bunky ako na svalové bunky srdca.

U pacientov s hypertenziou zabezpečí jedna dávka denne klinicky signifikantné zníženie krvného tlaku v ležiacej aj vzpriamenej polohe počas 24 hodinového intervalu. Vďaka pomalému nástupu účinku sa pri podávaní amlodipínu nevyskytuje akútna hypotenzia.

U pacientov s hypertenziou s normálnymi obličkovými funkciami mali terapeutické dávky amlodipínu za následok zníženie obličkovej vaskulárnej rezistencie, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívny obličkový plazmatický prietok bez zmien filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo zmenami v hladine plazmatických lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy NYHA II-IV preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE-1), v ktorej boli sledovaní pacienti so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III-IV užívajúci digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním NYHA III a IV bez klinických príznakov objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej amlodipínovej skupine populácie bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému napriek nesignifikantnému rozdielu v incidencii zhoršenia srdcového zlyhania v porovnaní s placebom.

Telmisartan/Amlodipín

V 8-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii s paralelnými skupinami u 1461 pacientov s ľahkou až závažnou hypertenziou (to znamená diastolický tlak v sede ≥ 95 a < 119 mmHg) liečba s každou kombináciou dávky Onduarpu viedla k signifikantne väčšej redukcii diastolického aj systolického krvného tlaku a viac pacientov dosiahlo kontrolu krvného tlaku v porovnaní s príslušnou monoterapiou.

Onduarp vykázal redukcii systolického/diastolického krvného tlaku v závislosti na dávke v rámci terapeutického dávkovacieho rozmedzia -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) a -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Redukcia diastolického krvného tlaku < 90 mmHg sa dosiahla u 71,6 %; 74,8 %; 82,1 %; 85,3 % pacientov. Hodnoty sú prispôbené východiskovým hodnotám a krajine.

Väčšina antihypertenzívneho účinku sa dosiahla do 2 týždňov od začiatku liečby. Podskupina 1050 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou (DTK ≥ 100 mmHg) 32,7-51,8 % reagovala

dostatočne na monoterapiu buď telmisartanom alebo amlodipínom. Pozorované priemerné zmeny v systolickom/diastolickom krvnom tlaku s kombinovanou liečbou obsahujúcou amlodipín 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg s 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg s 80 mg/5 mg) boli porovnateľné alebo vyššie ako hodnoty pozorované pri amlodipíne 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) a sú spojené so signifikantne nižšími hodnotami výskytu edémov (1,4 % so 40/5 mg; 0,5 % s 80/5 mg; 17,6 % s amlodipínom 10 mg).

Automatické ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) vykonané v podskupine 562 pacientov potvrdilo výsledky redukcie systolického a diastolického krvného tlaku počas celého 24 hodinového dávkovacieho intervalu.

V ďalšej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnou skupinou, s celkovým počtom 1097 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní amlodipínom 5 mg a dostali Onduarp (40 mg/5 mg alebo 80 mg/5 mg) alebo samotný amlodipín (5 mg or 10 mg). Po 8 týždňovej liečbe, každá z kombinácií bola štatisticky signifikantne účinnejšia ako obe monoterapie amlodipínu v redukcii systolického a diastolického krvného tlaku (-13,6/-9,4 mmHg; -1,0/-10,6 mmHg s 40 mg/5 mg; 80 mg/5 mg verzus -6,2/-5,7 mmHg; -11,1/-8,0 mmHg s amlodipínom 5 mg a 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s respektívnymi monoterapiami (56,7 %; 63,8 % s 40mg/5mg a 80mg/5mg verzus 42 %; 56,7 % s amlodipínom 5 mg a 10 mg). Výskyt edémov sa signifikantne znížil s 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg v porovnaní s amlodipínom 10 mg (4,4 % verzus 24,9 %).

V inej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami, s celkovým počtom 947 pacientov so stredne ťažkou až závažnou hypertenziou, ktorí boli neadekvátne kontrolovaní amlodipínom 10 mg a dostali Onduarp (40 mg/10 mg alebo 80 mg/10 mg) alebo samotný amlodipín (10 mg). Po 8 týždňoch liečby, každá kombinácia liečba bola štatisticky signifikantne lepšia ako monoterapia s amlodipínom v redukcii diastolického a systolického krvného tlaku (-11,1/-9,2 mmHg; -11,3/-9,3 mmHg s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus -7,4/-6,5 mmHg s amlodipínom 10 mg) a dosiahla sa lepšia kontrola diastolického krvného tlaku v porovnaní s monoterapiou (63,7 %; 66,5 % s 40 mg/10 mg; 80 mg/10 mg verzus 51,1 % s amlodipínom 10 mg).

V dvoch korešpondujúcich otvorených dlhodobých štúdiách so sledovaním pacientov trvajúcich ďalších 6 mesiacov sa počas celej štúdie zachoval účinok Onduarpu. Navyše sa ukázalo, že niektorí pacienti, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní Onduarpom 40 mg/10 mg, mali dodatočné zníženie krvného tlaku pri zvýšenej dávke Onduarpu na 80 mg/10 mg.

Celkový výskyt nežiaducich účinkov pri Onduarpe bol v programe klinických štúdií nízky, iba 12,7 % liečených pacientov malo skúsenosti s nežiaducimi účinkami. Veľmi časté nežiaduce účinky boli periférny edém a závrat, pozri tiež časť 4.8. Hlásené nežiaduce účinky boli v súlade s predpokladanými nežiaducimi účinkami na základe bezpečnostných profilov zložiek telmisartanu a amlodipínu. Nezaznamenali sa nové alebo viac závažné nežiaduce účinky. Prípady týkajúce sa výskytu edému (periférny edém, generalizovaný edém a edém) boli trvalo nižšie u pacientov, ktorí dostávali Onduarp v porovnaní s pacientami, ktorí dostávali amlodipín 10 mg. Vo faktoriálnom dizajne štúdie boli hodnoty edému s Onduarpom 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg 1,3 %; s Onduarpom 40 mg/10 mg a 80 mg/10 mg 8,8 % a s amlodipínom 10 mg 18,4 %. U pacientov nekontrolovaných amlodipínom 5 mg boli hodnoty edému 4,4 % pri 40 mg/5 mg a 80 mg/5 mg a 24,9 % pri amlodipíne 10 mg.

Antihypertenzívny účinok Onduarpu bol podobný nezávisle od veku a pohlavia a bol podobný aj u pacientov s diabetom a bez neho.

Onduarp sa nesledoval v žiadnej inej patientskej populácii okrem tej s hypertenziou. Telmisartan sa sledoval vo veľkej záverečnej štúdií na 25 620 pacientoch s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

(ONTARGET). Amlodipín sa sledoval u pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdeným ochorením koronárnych ciev.

Deti a dospelí

Európska Medicínska Agentúra upustila od povinnosti predkladať výsledky štúdií s Onduarpom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s hypertenziou (pozri časť 4.2. pre informácie o použití u detí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fixnej kombinácie (FDC)

Rozsah a miera absorpcie Onduarpu sú ekvivalentné biologickej dostupnosti telmisartanu a amlodipínu, keď sú podávané ako individuálne tablety.

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové hladiny v krvi sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Zistila sa absolútna biologická dostupnosť v rozpätí 64 a 80 %. Vstrebávanie amlodipínu nie je ovplyvnené príjmom potravy.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{ss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Distribučný objem amlodipínu je približne 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že u pacientov s hypertenziou je približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu viazaného na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Amlodipín je extenzívne (priemerne 90 %) metabolizovaný pečeňou na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportčne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová s terminálnym eliminačným polčasom približne 30 až 50 hodín pri dávkovaní raz denne. Stabilné plazmatické hladiny sa dosiahnu po 7-8 dňoch

pravidelného užívania. Desať percent originálneho amlodipínu a 60 % jeho metabolitov sa vylučuje do moču.

Linearita/ne-linearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproporčne.

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (do 18 rokov)

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické dáta u detí a dospievajúcich.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu medzi pohlaviami, s C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

U mladých a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši. Čas na dosiahnutie vrcholových plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších aj mladších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo má za následok zväčšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie telmisartanu. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek nemení. Farmakokinetika amlodipínu nie je signifikantne ovplyvnená poškodením obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Počas vylučovania telmisartanu sa u pacientov s poškodením funkcie pečene nemení. Pacienti s pečennou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40-60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže neklinické profily toxicity telmisartanu a amlodipínu si navzájom neodporujú, nepredpokladá sa zhoršenie toxicity ani u ich kombinácie. Toto sa potvrdilo v subchronickej (13 týždňov) toxikologickej štúdií na potkanoch, u ktorých sa testovali hladiny dávok, 3,2/0,8; 10/2,5 a 40/10 mg/kg telmisartanu a amlodipínu.

Dostupné predklinické údaje pre zložky tejto fixnej kombinácie sú uvedené nižšie.

Telmisartan

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vrede alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií

s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam. Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickéj dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí. Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myši.

Amlodipín

Predklinické dáta na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity ani kancerogénneho potenciálu neodhalili špeciálne riziko pre ľudí. V reprodukčných štúdiách na potkanoch došlo pri vyšších dávkach k prolongovanému a komplikovanému pôrodu, postihnutiu plodu a skrátenému prežívaniu mláďat. Účinok na fertilitu potkanov liečených perorálnym amlodipín maleátom nebol pozorovaný (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg amlodipínu/kg/deň (asi 10 násobná maximálna odporúčená klinická dávka 10 mg/deň po prepočítaní na mg/m² povrchu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Brilantová modrá FCF (E 133)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Magnéziumstearát
Kukuričný škrob
Meglumín
Mikrokryštalická celulóza
Povidon K25
Predželatinovaný škrob
Hydroxid sodný
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliník blistre (PA/Al/PVC/Al) v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet alebo hliník/hliník perforované dávkovacie blistre (PA/Al/PVC/Al) vo viacpočetnom balení obsahujúcom 360 (4 balenia po 90 x 1) tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24 november 2011
Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – 40 mg/5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 40 mg/5 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami – 40 mg/5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – 40 mg/10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 40 mg/10 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami – 40 mg/10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 40 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA – 80 mg/5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/5 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 80 mg/5 mg**

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Zložka viacpočetného balenia pozostávajúceho zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/5 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK VIACPOČETNÉHO SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 80 mg/5 mg**

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablets
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/5 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami – 80 mg/5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 80 mg/5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/5 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA – 80 mg/10 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/10 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA VIACPOČETNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360 TABLIET
(4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – BEZ „BLUE BOX“ – 80 mg/10 mg**

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Zložka viacpočetného balenia pozostávajúceho zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/10 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK VIACPOČETNÉHO SPOLOČNÉHO BALENIA OBSAHUJÚCEHO 360
TABLIET (4 BALENIA 90 x 1 TABLETA) – VRÁTANE „BLUE BOX“ – 80 mg/10 mg**

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablets
telmisartan/amlodipín

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu (ako amlodipín besilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie pozostávajúce zo 4 balení, pričom každé obsahuje 90 x 1 tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onduarp 80 mg/10 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister so 7 tabletami – 80 mg/10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Perforovaný dávkovací blister s 10 tabletami – 80 mg/10 mg

1. NÁZOV LIEKU

Onduarp 80 mg/10 mg tablety
telmisartan/amlodipín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov
Onduarp 40 mg/5 mg tablety
Telmisartan/Amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť, skôr ako užijete Onduarp
3. Ako užívať Onduarp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onduarp
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa

Tablety Onduarpu obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zuženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
 - Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zužovaniu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

Onduarp sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp

Neužívajte Onduarp

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).

- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Onduarpu vo včasnóm štádiu tehotenstva - pozri Upozornenia a opatrenia a časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na závažne nízky krvný tlak (vrátane šoku).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poškodenú funkciu obličiek a liečite sa Rasilezom.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Onduarp.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene .
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Onduarp:

- ak užívate Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- ak užívate digoxín.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Onduarp.

Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa užívanie Onduarpu neodporúča.

Iné lieky a Onduarp

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Onduarpom:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- ACE inhibítory, antagonisty receptora pre angiotenzín II, inhibítory renínu.

- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- erytromycín (antibiotikum).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Onduarpu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Onduarp môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva). Okrem toho nízky krvný tlak sa môže zhoršiť požitím alkoholu. Toto zhoršenie sa môže prejaviť závratmi pri vstávaní.

Onduarp a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Ak užívate Onduarp, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Onduarpu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozorníte svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Onduarpu pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Onduarpu. Onduarp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Onduarp sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Onduarp obsahuje sorbitol.

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku sa poraďte s vaším lekárom.

3. Ako užívať Onduarp

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Onduarpu vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Onduarp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

Ak užijete viac Onduarpu, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bôľ hlavy aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobo nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

Ak zabudnete užiť Onduarp

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Onduarp

Je dôležité, aby ste užívali Onduarp každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Onduarpu je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa** (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Onduarp sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

ospalosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo típnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha),

hnačka, napínanie na zvracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Onduarpu:

Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane nalieho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene*, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi.

* Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária),

závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Onduarp

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v originálnom obale na ochranu tabliet pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Onduarpu z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onduarp obsahuje

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu.
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, brilantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Ako vyzerá Onduarp a obsah balenia

Onduarp 40 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A1.

Onduarp je dostupný v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet v blistroch hliník/hliník.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov
Onduarp 40 mg/10 mg tablety
Telmisartan/Amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp
3. Ako užívať Onduarp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onduarp
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa

Tablety Onduarpu obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zuženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
 - Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zužovaniu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

Onduarp sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp

Neužívajte Onduarp

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).

- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Onduarpu vo včasnóm štádiu tehotenstva - pozri Upozornenia a opatrenia a časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na závažne nízky krvný tlak (vrátane šoku).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poškodenú funkciu obličiek a liečite sa Rasilezom.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Onduarp.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Onduarp:

- ak užívate Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- ak užívate digoxín.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Onduarp.

Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa užívanie Onduarpu neodporúča.

Iné lieky a Onduarp

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Onduarpom:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- ACE inhibítory, antagonisti receptora pre angiotenzín II, inhibítory renínu.

- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- erytromycín (antibiotikum).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Onduarpu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Onduarp môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva). Okrem toho nízky krvný tlak sa môže zhoršiť požitím alkoholu. Toto zhoršenie sa môže prejavovať závratmi pri vstávaní.

Onduarp a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Ak užívate Onduarp, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Onduarpu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozorníte svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Onduarpu pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Onduarpu. Onduarp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Onduarp sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Onduarp obsahuje sorbitol.

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku sa poraďte s vaším lekárom.

3. Ako užívať Onduarp

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Onduarpu vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Onduarp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

Ak užijete viac Onduarpu, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bôľ hlavy aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobý nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

Ak zabudnete užiť Onduarp

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Onduarp

Je dôležité, aby ste užívali Onduarp každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Onduarpu je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa** (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Onduarp sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
ospalosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo típnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha),

hnačka, napínanie na zvracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Onduarpu:

Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene*, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielikovina), zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi.

* Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltackou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária),

závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Onduarp

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchováajte v originálnom obale na ochranu tabliet pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Onduarpu z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onduarp obsahuje

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.
Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu.
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, brilantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Ako vyzerá Onduarp a obsah balenia

Onduarp 40 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A2.

Onduarp je dostupný v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet v blistroch hliník/hliník.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov
Onduarp 80 mg/5 mg tablety
Telmisartan/Amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp
3. Ako užívať Onduarp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onduarp
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa

Tablety Onduarpu obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zuženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
 - Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zužovaniu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

Onduarp sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp

Neužívajte Onduarp

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).

- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Onduarpu vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri Upozornenia a opatrenia a časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na závažne nízky krvný tlak (vrátane šoku).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poškodenú funkciu obličiek a liečite sa Rasilezom.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Onduarp.

Upozorneni a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Onduarp:

- ak užívate Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- ak užívate digoxín.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Onduarp.

Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa užívanie Onduarpu neodporúča.

Iné lieky a Onduarp

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vzťahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Onduarpom:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- ACE inhibítory, antagonisti receptora pre angiotenzín II, inhibítory renínu.

- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- erytromycín (antibiotikum).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Onduarpu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Onduarp môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva). Okrem toho nízky krvný tlak sa môže zhoršiť požitím alkoholu. Toto zhoršenie sa môže prejaviť závratmi pri vstávaní.

Onduarp a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Ak užívate Onduarp, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Onduarpu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Onduarpu pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Onduarpu. Onduarp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Onduarp sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Onduarp obsahuje sorbitol.

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku sa poraďte s vaším lekárom.

3. Ako užívať Onduarp

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Onduarpu vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Onduarp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

Ak užijete viac Onduarpu, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bôľ hlavy aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobý nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

Ak zabudnete užiť Onduarp

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Onduarp

Je dôležité, aby ste užívali Onduarp každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Onduarpu je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa** (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Onduarp sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
ospalosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo tŕpnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha),

hnačka, napínanie na zvracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Onduarpu:

Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane náhleho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene*, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi.

* Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária),

závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Onduarp

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v originálnom obale na ochranu tabliet pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Onduarpu z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onduarp obsahuje

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.
- Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 5 mg amlodipínu.
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, brilantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Ako vyzerá Onduarp a obsah balenia

Onduarp 80 mg/5 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvé tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A3.

Onduarp je dostupný v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet v blistroch hliník/hliník a škatuľke obsahujúcej 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov
Onduarp 80 mg/10 mg tablety
Telmisartan/Amlodipín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp
3. Ako užívať Onduarp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onduarp
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onduarp a na čo sa používa

Tablety Onduarpu obsahujú dve liečivá nazývané telmisartan a amlodipín. Obe tieto zložky pomáhajú kontrolovať váš vysoký krvný tlak:

- Telmisartan patrí do skupiny liečiv s názvom “antagonisty receptorov angiotenzínu II”. Angiotenzín II je látka produkovaná v tele, ktorá spôsobuje zuženie krvných ciev a tým zvýšenie krvného tlaku. Telmisartan účinkuje tak, že blokuje účinok angiotenzínu II.
 - Amlodipín patrí do skupiny liečiv nazývaných “blokátory kalciového kanála”. Amlodipín bráni prechodu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- To znamená, že obe tieto liečivá spolu pomáhajú zabrániť zužovaniu krvných ciev. Výsledkom je, že krvné cievy sa uvoľnia a krvný tlak sa zníži.

Onduarp sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku

- u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný amlodipínom.
- u dospelých pacientov, ktorí už užívajú telmisartan a amlodipín v oddelených tabletách a ktorí si kvôli väčšiemu pohodliu želajú namiesto toho užívať tie isté dávky v jednej tablete.

Neliečený vysoký krvný tlak môže poškodiť krvné cievy vo viacerých orgánoch, čo pre pacientov znamená riziko závažných príhod ako sú srdcový záchvat, srdcové alebo obličkové zlyhanie, náhla cievna mozgová príhoda alebo slepota. Pred výskytom týchto poškodení zvyčajne nie sú žiadne príznaky vysokého krvného tlaku. Preto je dôležité pravidelné meranie krvného tlaku na zistenie, či je v normálnom rozsahu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Onduarp

Neužívajte Onduarp

- ak ste alergický na telmisartan alebo amlodipín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na iné lieky dihydropyridínového typu (jeden z typov blokátorov kalciového kanála).

- ak ste tehotná dlhšie ako 3 mesiace. (Vhodnejšie je vyhnúť sa užívaniu Onduarpu vo včasnom štádiu tehotenstva - pozri Upozornenia a opatrenia a časť Tehotenstvo.)
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo biliárnu obštrukciu (problémy s odvádzaním žlče z pečene a žlčníka).
- ak trpíte na závažne nízky krvný tlak (vrátane šoku).
- ak trpíte na nízky srdcový výdaj v dôsledku závažného problému so srdcom.
- ak máte cukrovku alebo poškodenú funkciu obličiek a liečite sa Rasilezom.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi skôr ako začnete užívať Onduarp.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo sa niekedy u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich stavov alebo ochorení:

- ochorenie obličiek alebo transplantácia obličky.
- zúženie krvných ciev vedúcich do jednej alebo oboch obličiek (renálna arteriálna stenóza).
- ochorenie pečene.
- problémy so srdcom.
- zvýšená hladina aldosterónu (ktorá môže viesť k zadržiavaniu vody a solí v tele spolu s nerovnováhou rôznych minerálov v krvi).
- nízky krvný tlak (hypotenzia), môže sa vyskytnúť, ak ste dehydrovaný (nadmerná strata vody z tela) alebo máte nedostatok soli kvôli diuretickej liečbe ('tabletky na odvodnenie'), diétu s nízkym obsahom soli, hnačku alebo vracanie.
- zvýšená hladina draslíka v krvi.
- cukrovka.
- zúženie aorty (aortálna stenóza).
- bolesť na hrudi spôsobená srdcovými problémami v pokoji alebo pri minimálnej námahe (nestabilná angina pectoris).
- srdcový záchvat za posledné štyri týždne.

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Onduarp:

- ak užívate Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- ak užívate digoxín.

V prípade chirurgického zákroku alebo anestézie musíte informovať svojho lekára, že užívate Onduarp.

Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa užívanie Onduarpu neodporúča.

Iné lieky a Onduarp

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť dávkovanie iných liekov alebo bude musieť urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno budete musieť prestať užívať jeden z týchto liekov. Vztahuje sa to najmä na lieky uvedené nižšie, ak sa užívajú súčasne s Onduarpom:

- lieky s obsahom lítia, na liečbu niektorých druhov depresie.
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v krvi, ako sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká (niektoré 'tablety na odvodnenie').
- ACE inhibítory, antagonisti receptora pre angiotenzín II, inhibítory renínu.

- NSA (nesteroidné protizápalové lieky, napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén), heparín, imunosupresíva (napr. cyklosporín alebo takrolimus) a antibiotikum trimetoprim.
- rifampicín, ľubovník bodkovaný.
- lieky na liečbu HIV/AIDS (napr. ritonavir) alebo na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol).
- erytromycín (antibiotikum).
- diltiazem (liek na srdce).
- simvastatín na liečbu zvýšených hladín cholesterolu.
- Rasilez, liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku.
- digoxín.

Ako pri iných liekoch znižujúcich krvný tlak, účinok Onduarpu sa môže znížiť, ak užívate NSA (nesteroidné protizápalové lieky, ako napr. kyselina acetylsalicylová alebo ibuprofén) alebo kortikosteroidy.

Onduarp môže zvýšiť účinok iných liekov znižujúcich krvný tlak používaných na liečbu vysokého krvného tlaku alebo liekov, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. baklofén, amifostin, neuroleptiká alebo antidepresíva). Okrem toho nízky krvný tlak sa môže zhoršiť požitím alkoholu. Toto zhoršenie sa môže prejaviť závratmi pri vstávaní.

Onduarp a jedlo a nápoje

Pozri časť 3.

Ak užívate Onduarp, grapefruitová šťava a grapefruit sa nemajú konzumovať. Je to preto, že grapefruit a grapefruitová šťava môžu viesť u niektorých pacientov ku zvýšeniu hladín liečiva amlodipínu v krvi a môžu zvýšiť krvný tlak znižujúci tak účinok Onduarpu.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Váš lekár vám zvyčajne odporučí ukončiť užívanie Onduarpu pred otehotnením alebo čo najskôr keď zistíte, že ste tehotná a odporučí vám, užívať iný liek namiesto Onduarpu. Onduarp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa používa po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo začínate dojčiť. Onduarp sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a váš lekár vám môže vybrať inú liečbu ak si želáte dojčiť, zvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U niektorých ľudí sa pri liečbe vysokého krvného tlaku môžu vyskytnúť vedľajšie účinky ako mdloby, ospalosť, závraty alebo pocit točenia (vertigo). Ak pociťujete tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Onduarp obsahuje sorbitol.

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, pred užitím tohto lieku sa poraďte s vaším lekárom.

3. Ako užívať Onduarp

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne. Dbajte na to, aby ste tablety užívali každý deň v rovnakom čase. Tabletu Onduarpu vyberte z blistra len bezprostredne pre užitím.

Onduarp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

Ak vaša pečeň nefunguje správne, zvyčajná dávka nemá prekročiť jednu 40 mg/5 mg tabletu alebo jednu 40 mg/10 mg tabletu denne.

Ak užijete viac Onduarpu, ako máte

Ak náhodne užijete priveľa tabliet, bezodkladne kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť. Môže sa stať, že budete mať nízky krvný tlak a rýchly tep srdca. Bôľ hlavy aj pomalý tep srdca, závraty, znížená funkcia obličiek vrátane zlyhania obličiek a taktiež výrazný a dlhodobý nízky krvný tlak, vrátane šoku a smrti.

Ak zabudnete užiť Onduarp

Ak zabudnete užiť váš liek, užite ho ihneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní ako zvyčajne. Ak jeden deň neužijete vašu tabletu, užite svoju zvyčajnú dávku v nasledujúci deň.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Onduarp

Je dôležité, aby ste užívali Onduarp každý deň, až kým vám váš lekár neurčí inak. Ak máte pocit, že účinok Onduarpu je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a môžu si vyžadovať okamžitú lekársku starostlivosť:

Ak máte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite vyhľadajte svojho lekára:

sepsa** (často nazývaná „otrava krvi“), je ťažká infekcia so zápalovou reakciou celého tela, náhly opuch kože a slizníc (angioedém); tieto vedľajšie účinky sú zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb), no extrémne závažné a pacienti majú ukončiť užívanie lieku a okamžite vyhľadať svojho lekára. Ak sa tieto účinky neliečia, môžu byť smrteľné. Zvýšený výskyt sepsy sa zaznamenal len u telmisartanu, avšak pre Onduarp sa nedá vylúčiť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
závraty, opuch členku (edém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
ospalosť, migréna, bolesti hlavy, brnenie alebo típnutie rúk alebo nôh, pocit závratu (vertigo), pomalý tep srdca, palpitácie (uvedomovanie si tlkotu srdca), nízky tlak krvi (hypotenzia), závraty pri postavení sa (ortostatická hypotenzia), návaly horúčavy, kašeľ, bolesť žalúdka (bolesť brucha),

hnačka, napínanie na zvracanie (nauzea), svrbenie, bolesti kĺbov, svalové kŕče, bolesti svalov, neschopnosť erekcie, slabosť, bolesť v hrudníku, únava, opuch (edém), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

infekcia močového mechúra, pocit smútku (depresia), pocit úzkosti, nespavosť, mdloby, poškodenie nervov rúk alebo nôh, znížená citlivosť pri dotyku, porucha chuti, tras, pocit na zvracanie, zväčšenie dŕasien, nepohodlie v oblasti brucha, sucho v ústach, ekzém (ochorenie kože), začervenanie kože, vyrážka, bolesť v chrbte, bolesť nôh, pocit nutkania na močenie počas noci, pocit nepohody (nepokoj), zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi.

Pri užívaní liečiv telmisartan alebo amlodipín sa pozorovali nasledovné vedľajšie účinky a môžu sa vyskytnúť aj pri užívaní Onduarpu:

Telmisartan

U pacientov, ktorí užívali samotný telmisartan, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest (napr. bolesť hrdla, zápal prínosových dutín, prechladnutie), nedostatok červených krviniek (anémia), vysoké hladiny draslíka v krvi, dýchavičnosť, plynatosť, zvýšené potenie, poškodenie obličiek vrátane nalieho zlyhania obličiek, zvýšené hladiny kreatinínu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zvýšenie určitého druhu bielych krviniek (eozinofília), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napríklad vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, pískavé dýchanie, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), nízka hladina cukru v krvi (u pacientov s cukrovkou), porucha zraku, rýchly tep srdca, žalúdočné ťažkosti, abnormálna funkcia pečene*, žihľavka (urtikária), vyrážka vyvolaná liekom, zápal šliach, ochorenie podobné chrípke (napríklad bolesť svalov, pocit celkového nepokoj), znížený hemoglobín (krvná bielkovina), zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi.

* Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene a porucha pečene sa vyskytli u japonských pacientov po telmisartane po uvedení lieku na trh. Tento vedľajší účinok sa pravdepodobnejšie vyskytne u japonských pacientov.

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, boli hlásené tieto ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

zmeny nálady, porucha zraku, zvonenie v ušiach, dýchavičnosť, kýchanie/nachladnutie, zmeny vo vyprázdňovaní čriev, strata vlasov, neobvyklá podliatina a krvácanie (poškodenie červených krviniek), strata farby kože, zvýšené potenie, ťažkosti pri močení, častejší pocit nutkania na močenie najmä počas noci, zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

zmätenosť.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

znížený počet bielych krviniek (leukopénia), nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia), alergická reakcia (napr. vyrážka, svrbenie, sťažené dýchanie, dýchavičnosť, opuch tváre alebo nízky krvný tlak), zvýšenie hladiny cukru v krvi, nekontrolovateľné trhavé a šklbavé pohyby, srdcový záchvat, nepravidelný tep srdca, zápal krvných ciev, zápal pankreasu, zápal sliznice žalúdka (gastritída), zápal pečene, zožltnutie pokožky (žltáčka), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so žltáčkou, rýchly opuch kože a sliznice (angioedém), závažné kožné reakcie, žihľavka (urtikária),

závažné alergické reakcie s tvorbou pľuzgierov na koži a slizniciach (exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm), zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Onduarp

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchováajte v originálnom obale na ochranu tabliet pred svetlom a vlhkosťou. Vyberte tabletu Onduarpu z blistra bezprostredne pred jej užitím.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onduarp obsahuje

- Liečivá sú telmisartan a amlodipín.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 10 mg amlodipínu.
- Ďalšie zložky sú koloidný oxid kremičitý bezvodý, brilantová modrá FCF (E133), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), magnéziumstearát, kukuričný škrob, meglumín, mikrokryštalická celulóza, povidon K25, predželatinovaný škrob, hydroxid sodný, sorbitol (E420).

Ako vyzerá Onduarp a obsah balenia

Onduarp 80 mg/10 mg tablety sú modro-biele, dvojvrstvové tablety oválneho tvaru s vyrytým kódom lieku A4.

Onduarp je dostupný v škatuľke obsahujúcej 28 tabliet v blistroch hliník/hliník a škatuľke obsahujúcej 360 (4 x 90 x 1) tabliet v perforovaných dávkovacích blistroch hliník/hliník.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie