

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 40 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike z oznako A1 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Onduarp je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z amlodipinom.

Nadomeščanje drugega zdravila

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan.

Največji priporočen odmerek zdravila Onduarp je 80 mg/10 mg, to je ena tableta na dan. Zdravilo Onduarp je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje

Tablete Onduarp po 40 mg/5 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati s samim amlodipinom po 5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je glede na klinično stanje primerno, lahko presodimo o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, na primer edeme, ga lahko zamenjamo s tabletami Onduarp po 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin, kar lahko poenostavi jemanje in izboljša bolnikovo sodelovanje v zdravljenju.

Posebna populacija

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin in telmisartan med dializo ne odstranita (glejte tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Onduarp dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Onduarp je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onduarp pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, še nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onduarp lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Priporočeno ga je jemati z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini, derivate dihidropiridina ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- huda hipotenzija,
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši. Poleg tega je tako kot pri vseh kalcijevih antagonistih tudi razpolovna doba amlodipina daljša pri bolnikih z jetrno okvaro, vendar priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar zdravimo z zdravilom Onduarp bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Onduarp. Telmisartan in amlodipin se med hemodializo ne odstranita.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Povrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem z zdravilom Onduarp pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljuje.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah ledvičnega delovanja (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema) ne priporočajo. Če je hkratno dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pectoris in akutni miokardni infarkt

Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko zdravilo Onduarp uporabili pri nestabilni angini pectoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Srčno popuščanje

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o amlodipinu pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemičnega izvora III. in IV. stopnje po NYHA so amlodipin v primerjavi s placebom povezovali s pogostejšimi poročili o pljučnem edemu, čeprav ni bilo značilnih razlik v pojavnosti poslabšanja srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki

Pri bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmere insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična lezija (na primer akutna ishemija uda, rhabdmioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

Zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati zdravila Onduarp.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili interakcij med učinkovinama te fiksne kombinacije.

Pogoste interakcije kombinacije

Študij medsebojnih interakcij z drugimi zdravili niso izvedli.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak

Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi zdravila Onduarp, so na primer baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Interakcije, ki so povezane s telmisartanom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri drugih bolnikih pa je ne priporočajo (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter, antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in $C_{\max}$ ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Interakcije, ki so povezane z amlodipinom

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Zaviralci CYP3A4

Med sočasno uporabo z zaviralcem CYP3A4 eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših bolnikih se je koncentracija amlodipina v plazmi povečala za 22 % oziroma za 50 %. Klinični pomen tega izsledka ni povsem pojasnjen. Ni mogoče izključiti, da bi lahko močni zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, ritonavir) močnejše povečali amlodipinovo koncentracijo v plazmi kot diltiazem. Pri hkratni uporabi amlodipina z zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost. Kljub temu pa ni poročil o neželenih dogodkih, ki bi jih lahko pripisali takšni interakciji.

Induktorji CYP3A4

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža amlodipinovo koncentracijo.

Grenivka in grenivkin sok

Sočasno dajanje 240 ml grenivkega soka in enkratnega peroralnega odmerka amlodipina po 10 mg 20 zdravim prostovoljcem ni pomembneje vplivalo na amlodipinovo farmakokinetiko. Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Simvastatin

Pri sočasnem, večkratnem dajanju amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

Drugo

Uporaba amlodipina je bila varna v kombinaciji z digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, s sildenafilom, z antacidi (aluminijevim hidroksidom, magnezijevem hidroksidom, simetikonom), s cimetidinom, ciklosporinom, z antibiotiki in peroralnimi hipoglikemiki. Pri kombinirani uporabi amlodipina in sildenafila sta delovali obe zdravili in neodvisno zniževali krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Onduarp pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študij o reproduktivni toksičnosti pri živalih z zdravilom Onduarp niso izvajali.

Telmisartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Podatki o manjšem številu primerov uporabe med nosečnostjo ne kažejo, da imajo amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodljiv učinek na zdravje plodu. Možno pa je podaljšanje poroda.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana in/ali amlodipina med dojenjem ni podatkov, uporabe zdravila Onduarp ne priporočajo. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost

O uporabi fiksne kombinacije ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.

Posebnih študij o reproduktivni toksičnosti s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali.

Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Tudi za amlodipin niso poročali o učinkih na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

V predkliničnih in *in vitro* študijah so za zaviralce kalcijevih kanalov poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah na glavah semenčic, ki bi lahko oslabila sposobnost oploditve. Klinični pomen teh sprememb ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Onduarp zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba poučiti, da se lahko med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, kot so sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Svetovati jim je treba, da morajo biti previdni med vožnjo ali upravljanjem s stroji. Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opraviлом, pri katerih lahko pride do nesreče, na primer vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1000 bolnikov).

Varnost in prenašanje zdravila Onduarp so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$,
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
občasni:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$,
zelo redki:	$< 1/10.000$,
neznana pogostnost:	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			cistitis
Psihiatrične motnje			depresija, tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	omotica	zaspanost, migrena, glavobol, parestezija	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevizija, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica	
Srčne bolezni		bradikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	
Bolezni prebavil		trebušna bolečina, driska, navzea	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta
Bolezni kože in podkožja		pruritus	ekcem, eritem, izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)
Bolezni sečil			nokturija
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem	slabo počutje
Preiskave		povečana raven jetrnih encimov	povečana raven sečne kisline v krvi

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamičnih učinkovin (telmisartana ali amlodipina) se lahko pojavijo tudi ob zdravljenju, čeprav jih v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po začetku trženja zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinuzitis; okužbe sečil, tudi cistitis
sepsa, tudi z usodnim izidom¹

Redki:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni:

anemija

Redki:

trombocitopenija, eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

Redki:

preobčutljivost, anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni:

hiperkaliemija

Redki:

hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Očesne bolezni

Redki:

motnja vida

Srčne bolezni

Redki:

tahikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dyspneja

Bolezni prebavil

Občasni:

napenjanje

Redki:

neprijeten občutek v želodcu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki:

nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen²

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

hiperhidroza

Redki:

angioedem (lahko povzroči tudi smrt),
medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj,
urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki:

bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil

Občasni:

ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki:

gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni:

zvišana raven kreatinina v krvi

Redki:

zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina

¹ dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom

² o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki:

levkocitopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki:

preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki:

hiperglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni:

sprememba razpoloženja

Redki:

zmedenost

Bolezni živčevja

Zelo redki:

ekstrapiramidalni sindrom

Očesne bolezni

Občasni:

okvarjen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni:

tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki:

miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov

Žilne bolezni

Zelo redki:

vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dispneja, rinitis

Bolezni prebavil

Občasni:

spremenjeno iztrebljanje

Zelo redki:

pankreatitis, gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

alopecija, purpura, razbarvanost kože, hiperhidroza

Zelo redki:

angioedem, multififormni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost

Bolezni sečil

Občasni:

motnje mokrenja, polakiurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni:

ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni:

bolečina

Preiskave

Občasni:

povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila in resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.

Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalov. Amlodipin in telmisartan se med hemodializo ne odstranita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Onduarp vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: antagonist receptorjev za angiotenzin II telmisartan in dihidropiridinskega zaviralca kalcijevih kanalov amlodipina.

Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.

En odmerek zdravila Onduarp na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku

ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerka telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pretok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je močnejši od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojavnosti akutne hipotenzije.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina

klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolewnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, kateri bi kazali na ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu, vendar pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom ni bila značilno večja.

Telmisartan/amlodipin

V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju so imeli ≥ 95 in < 119 mm Hg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka med zdravljenjem s kombiniranimi odmerki zdravila Onduarp značilno večja kot med zdravljenjem s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Onduarp je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) in -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mm Hg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja. V podskupini 1050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mm Hg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mm Hg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina ali celo večje (-21,0/-17,6 mm Hg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 1,7 % pri odmerku amlodipina po 10 mg)..

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o enakomernem znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi raziskavi z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/10 mg ali

80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mm Hg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5% pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Onduarp nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Onduarp v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmere zdravila Onduarp povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Onduarp majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Onduarp, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostost edemov pri zdravilu Onduarp po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Onduarp po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Onduarp niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila se je odrekla zahtevi po predložitvi izsledkov preskušanj zdravila Onduarp pri hipertenziji pri vseh podskupinah pediatrične populacije (glejte informacijo o uporabi pri pediatrični populaciji v poglavju 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Onduarp sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični zdravili.

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.

Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine ($> 99,5 \%$), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)

Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol

Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben.

Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila študija o subkronični toksičnosti (13-tedenska) pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaklomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin

Predklinični podatki, pridobljeni v običajnih farmakoloških študijah o varnosti, toksičnosti po večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem delovanju ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

V študiji o reproduktivni toksičnosti pri podganah so po dajanju velikih odmerkov opazili zapoznel porod, težaven porod in manjše preživetje plodov in zaroda. Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m²) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid

briljantno modro FCF (E 133)
črni železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob
natrijev hidroksid
sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred jemanjem.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v kartonski škatli po 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 24. November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 40 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 168,64 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike z oznako A2 in logom podjetja na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Onduarp je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z amlodipinom.

Nadomeščanje drugega zdravila

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan.

Največji priporočeni odmerek zdravila Onduarp je 80 mg/10 mg, to je ena tableta na dan. Zdravilo Onduarp je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje

Tablete Onduarp po 40 mg/10 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z amlodipinom po 10 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je glede na klinično stanje primerno, lahko presodimo o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, na primer edeme, ga lahko zamenjamo s tabletami Onduarp po 40 mg/5 mg enkrat na dan in

tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin, kar lahko poenostavi jemanje in izboljša bolnikovo sodelovanje v zdravljenju.

Posebna populacija

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin in telmisartan med dializo ne odstranita (glejte tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Onduarp dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Onduarp je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onduarp pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, še nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onduarp lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Priporočeno ga je jemati z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini, derivate dihidropiridina ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- huda hipotenzija,
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši. Poleg tega je tako kot pri vseh kalcijevih antagonistih tudi razpolovna doba amlodipina daljša pri bolnikih z jetrno okvaro, vendar priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar zdravimo z zdravilom Onduarp bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Onduarp. Telmisartan in amlodipin se med hemodializo ne odstranita.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem z zdravilom Onduarp pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljuje.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah ledvičnega delovanja (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema) ne priporočajo. Če je hkratno dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pectoris in akutni miokardni infarkt

Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko zdravilo Onduarp uporabili pri nestabilni angini pectoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Srčno popuščanje

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o amlodipinu pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemičnega izvora III. in IV. stopnje po NYHA so amlodipin v primerjavi s placebom povezovali s pogostejšimi poročili o pljučnem edemu, čeprav ni bilo značilnih razlik v pojavnosti poslabšanja srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki

Pri bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerke insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rhabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

Zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati zdravila Onduarp.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili interakcij med učinkovinama te fiksne kombinacije.

Pogoste interakcije kombinacije

Študij medsebojnih interakcij z drugimi zdravili niso izvedli.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak

Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi zdravila Onduarp, so na primer baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Interakcije, ki so povezane s telmisartanom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri drugih bolnikih pa je ne priporočajo (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin konvertaze ter, antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Interakcije, ki so povezane z amlodipinom

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Zaviralci CYP3A4

Med sočasno uporabo z zaviralcem CYP3A4 eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših bolnikih se je koncentracija amlodipina v plazmi povečala za 22 % oziroma za 50 %. Klinični pomen tega izsledka ni povsem pojasnjen. Ni mogoče izključiti, da bi lahko močni zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, ritonavir) močnejše povečali amlodipinovo koncentracijo v plazmi kot diltiazem. Pri hkratni uporabi amlodipina z zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost. Kljub temu pa ni poročil o neželenih dogodkih, ki bi jih lahko pripisali takšni interakciji.

Induktorji CYP3A4

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža amlodipinovo koncentracijo.

Grenivka in grenivkin sok

Sočasno dajanje 240 ml grenivkega soka in enkratnega peroralnega odmerka amlodipina po 10 mg 20 zdravim prostovoljcem ni pomembneje vplivalo na amlodipinovo farmakokinetiko. Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Simvastatin

Pri sočasnem, večkratnem dajanju amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

Drugo

Uporaba amlodipina je bila varna v kombinaciji z digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, s sildenafilem, z antacidi (aluminijevim hidroksidom, magnezijevim hidroksidom, simetikonom), s cimetidinom, ciklosporinom, z antibiotiki in peroralnimi hipoglikemiki. Pri kombinirani uporabi amlodipina in sildenafile sta delovali obe zdravili in neodvisno zniževali krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Onduarp pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študij o reproduktivni toksičnosti pri živalih z zdravilom Onduarp niso izvajali.

Telmisartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim

varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Podatki o manjšem številu primerov uporabe med nosečnostjo ne kažejo, da imajo amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodljiv učinek na zdravje plodu. Možno pa je podaljšanje poroda.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana in/ali amlodipina med dojenjem ni podatkov, uporabe zdravila Onduarp ne priporočajo. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost

O uporabi fiksne kombinacije ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.

Posebnih študij o reproduktivni toksičnosti s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali. Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Tudi za amlodipin niso poročali o učinkih na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

V predkliničnih in *in vitro* študijah so za zaviralce kalcijevih kanalov poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah na glavah semenčic, ki bi lahko oslabila sposobnost oploditve. Klinični pomen teh sprememb ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Onduarp zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba poučiti, da se lahko med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, kot so sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Svetovati jim je treba, da morajo biti previdni med vožnjo ali upravljanjem s stroji. Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opraviлом, pri katerih lahko pride do nesreče, na primer vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1000 bolnikov).

Varnost in prenašanje zdravila Onduarp so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$,
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
občasni:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$,
zelo redki:	$< 1/10.000$,
neznana pogostnost:	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			cistitis
Psihiatrične motnje			depresija, tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	omotica	zaspanost, migrena, glavobol, parestezija	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevizija, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica	
Srčne bolezni		bradikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	
Bolezni prebavil		trebušna bolečina, driska, navzea	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta
Bolezni kože in podkožja		pruritus	ekcem, eritem, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)
Bolezni sečil			nokturija
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem	slabo počutje
Preiskave		povečana raven jetrnih encimov	povečana raven sečne kisline v krvi

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamičnih učinkovin (telmisartana ali amlodipina) se lahko pojavijo tudi ob zdravljenju, čeprav jih v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po začetku trženja zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinuzitis; okužbe sečil, tudi cistitis
sepsa, tudi z usodnim izidom¹

Redki:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni:

anemija

Redki:

trombocitopenija, eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

Redki:

preobčutljivost, anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni:

hiperkaliemija

Redki:

hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Očesne bolezni

Redki:

motnja vida

Srčne bolezni

Redki:

tahikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dyspneja

Bolezni prebavil

Občasni:

napenjanje

Redki:

neprijeten občutek v želodcu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki:

nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen²

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

hiperhidroza

Redki:

Angioedem (lahko povzroči tudi smrt),
medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj,
urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki:

bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil

Občasni:

ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki:

gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni:

zvišana raven kreatinina v krvi

Redki:

zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina

¹ dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom

² o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki:

levkocitopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki:

preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki:

hiperglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni:

sprememba razpoloženja

Redki:

zmedenost

Bolezni živčevja

Zelo redki:

ekstrapiramidalni sindrom

Očesne bolezni

Občasni:

okvarjen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni:

tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki:

miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov

Žilne bolezni

Zelo redki:

vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dispneja, rinitis

Bolezni prebavil

Občasni:

spremenjeno iztrebljanje

Zelo redki:

pankreatitis, gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema solestazo)

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

alopecija, purpura, razbarvanost kože, hiperhidroza

Zelo redki:

angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost

Bolezni sečil

Občasni:

motnje mokrenja, polakiurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni:

ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni:

bolečina

Preiskave

Občasni:

povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila in resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.

Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalov. Amlodipin in telmisartan se med hemodializo ne odstranita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Onduarp vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: antagonist receptorjev za angiotenzin II telmisartan in dihidropiridinskega zaviralca kalcijevih kanalov amlodipina.

Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.

En odmerek zdravila Onduarp na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze

(kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerka telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira prtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je močnejši od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolewnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, kateri bi kazali na ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu, vendar pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom ni bila značilno večja.

Telmisartan/amlodipin

V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju so imeli ≥ 95 in < 119 mm Hg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka med zdravljenjem s kombiniranimi odmerki zdravila Onduarp značilno večja kot med zdravljenjem s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Onduarp je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) in -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mm Hg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja. V podskupini 1050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mm Hg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mm Hg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina ali celo večje (-21,0/-17,6 mm Hg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg)..

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o enakomernem znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi raziskavi z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in

sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mm Hg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5% pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Onduarp nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Onduarp v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Onduarp povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Onduarp majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Onduarp, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravlilu Onduarp po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravlilu Onduarp po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravilo Onduarp niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila se je odrekla zahtevi po predložitvi izsledkov preskušanj zdravila Onduarp pri hipertenziji pri vseh podskupinah pediatrične populacije (glejte informacijo o uporabi pri pediatrični populaciji v poglavju 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Onduarp sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični zdravili.

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.

Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerke. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)

Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol

Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben.

Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila študija o subkronični toksičnosti (13-tedenska) pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaklomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin

Predklinični podatki, pridobljeni v običajnih farmakoloških študijah o varnosti, toksičnosti po večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem delovanju ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

V študiji o reproduktivni toksičnosti pri podganah so po dajanju velikih odmerkov opazili zapoznel porod, težaven porod in manjše preživetje plodov in zaroda. Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerki, ki je približno 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m²) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid

briljantno modro FCF (E 133)
črni železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob
natrijev hidroksid
sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred jemanjem.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v kartonski škatli po 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. november 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 337,28 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike z oznako A3 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Onduarp je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z amlodipinom.

Nadomeščanje drugega zdravila

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan.

Največji priporočen odmerek zdravila Onduarp je 80 mg/10 mg, to je ena tableta na dan. Zdravilo Onduarp je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje

Tablete Onduarp po 80 mg/5 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z zdravilom Onduarp po 40 mg/5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je glede na klinično stanje primerno, lahko presodimo o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, na primer edeme, ga lahko zamenjamo s tabletami Onduarp po 40 mg/5 mg enkrat na dan in

tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin, kar lahko poenostavi jemanje in izboljša bolnikovo sodelovanje v zdravljenju.

Posebna populacija

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin in telmisartan med dializo ne odstranita (glejte tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Onduarp dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Onduarp je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onduarp pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, še nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onduarp lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Priporočeno ga je jemati z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini, derivate dihidropiridina ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- huda hipotenzija,
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši. Poleg tega je tako kot pri vseh kalcijevih antagonistih tudi razpolovna doba amlodipina daljša pri bolnikih z jetrno okvaro, vendar priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar zdravimo z zdravilom Onduarp bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Onduarp. Telmisartan in amlodipin se med hemodializo ne odstranita.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem z zdravilom Onduarp pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljuje.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.2).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah ledvičnega delovanja (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema) ne priporočajo. Če je hkratno dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pectoris in akutni miokardni infarkt

Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko zdravilo Onduarp uporabili pri nestabilni angini pectoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Srčno popuščanje

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o amlodipinu pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemičnega izvora III. in IV. stopnje po NYHA so amlodipin v primerjavi s placebom povezovali s pogostejšimi poročili o pljučnem edemu, čeprav ni bilo značilnih razlik v pojavnosti poslabšanja srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki

Pri bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerke insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rhabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

Zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati zdravila Onduarp.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili interakcij med učinkovinama te fiksne kombinacije.

Pogoste interakcije kombinacije

Študij medsebojnih interakcij z drugimi zdravili niso izvedli.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak

Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi zdravila Onduarp, so na primer baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Interakcije, ki so povezane s telmisartanom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri drugih bolnikih pa je ne priporočajo (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter, antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem

telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Interakcije, ki so povezane z amlodipinom

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Zaviralci CYP3A4

Med sočasno uporabo z zaviralcem CYP3A4 eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših bolnikih se je koncentracija amlodipina v plazmi povečala za 22 % oziroma za 50 %. Klinični pomen tega izsledka ni povsem pojasnjen. Ni mogoče izključiti, da bi lahko močni zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, ritonavir) močneje povečali amlodipinovo koncentracijo v plazmi kot diltiazem. Pri hkratni uporabi amlodipina z zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost. Kljub temu pa ni poročil o neželenih dogodkih, ki bi jih lahko pripisali takšni interakciji.

Induktorji CYP3A4

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža amlodipinovo koncentracijo.

Grenivka in grenivkin sok

Sočasno dajanje 240 ml grenivkega soka in enkratnega peroralnega odmerka amlodipina po 10 mg 20 zdravim prostovoljcem ni pomembneje vplivalo na amlodipinovo farmakokinetiko. Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Simvastatin

Pri sočasnem, večkratnem dajanju amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

Drugo

Uporaba amlodipina je bila varna v kombinaciji z digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, s sildenafilom, z antacidi (aluminijevim hidroksidom, magnezijevim hidroksidom, simetikonom), s cimetidinom, ciklosporinom, z antibiotiki in peroralnimi hipoglikemiki. Pri kombinirani uporabi amlodipina in sildenafila sta delovali obe zdravili in neodvisno zniževali krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Onduarp pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študij o reproduktivni toksičnosti pri živalih z zdravilom Onduarp niso izvajali.

Telmisartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav

ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Podatki o manjšem številu primerov uporabe med nosečnostjo ne kažejo, da imajo amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodljiv učinek na zdravje plodu. Možno pa je podaljšanje poroda.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana in/ali amlodipina med dojenjem ni podatkov, uporabe zdravila Onduarp ne priporočajo. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost

O uporabi fiksne kombinacije ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.

Posebnih študij o reproduktivni toksičnosti s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali. Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Tudi za amlodipin niso poročali o učinkih na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

V predkliničnih in *in vitro* študijah so za zaviralce kalcijevih kanalov poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah na glavah semenčic, ki bi lahko oslabila sposobnost oploditve. Klinični pomen teh sprememb ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Onduarp zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba poučiti, da se lahko med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, kot so sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Svetovati jim je treba, da morajo biti previdni med vožnjo ali upravljanjem s stroji. Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opraviлом, pri katerih lahko pride do nesreče, na primer vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1000 bolnikov).

Varnost in prenašanje zdravila Onduarp so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$,
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
občasni:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$,
zelo redki:	$< 1/10.000$,
neznana pogostnost:	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			cistitis
Psihiatrične motnje			depresija, tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	omotica	zaspanost, migrena, glavobol, parestezija	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevizija, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavinica	
Srčne bolezni		bradikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	
Bolezni prebavil		trebušna bolečina, driska, navzea	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta
Bolezni kože in podkožja		pruritus	ekcem, eritem, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)
Bolezni sečil			nokturija
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem	slabo počutje
Preiskave		povečana raven jetrnih encimov	povečana raven sečne kisline v krvi

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamičnih učinkovin (telmisartana ali amlodipina) se lahko pojavijo tudi ob zdravljenju, čeprav jih v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po začetku trženja zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinuzitis; okužbe sečil, tudi cistitis
sepsa, tudi z usodnim izidom¹

Redki:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni:

anemija

Redki:

trombocitopenija, eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

Redki:

preobčutljivost, anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni:

hiperkaliemija

Redki:

hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Očesne bolezni

Redki:

motnja vida

Srčne bolezni

Redki:

tahikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dyspneja

Bolezni prebavil

Občasni:

napenjanje

Redki:

neprijeten občutek v želodcu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki:

nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen²

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

hiperhidroza

Redki:

angioedem (lahko povzroči tudi smrt),
medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj,
urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki:

bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil

Občasni:

ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki:

gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni:

zvišana raven kreatinina v krvi

Redki:

zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina

¹ dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom

² o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki:

levkocitopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki:

preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki:

hiperglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni:

sprememba razpoloženja

Redki:

zmedenost

Bolezni živčevja

Zelo redki:

ekstrapiramidalni sindrom

Očesne bolezni

Občasni:

okvarjen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni:

tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki:

miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov

Žilne bolezni

Zelo redki:

vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dispneja, rinitis

Bolezni prebavil

Občasni:

spremenjeno iztrebljanje

Zelo redki:

pankreatitis, gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema solestazo)

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

alopecija, purpura, razbarvanost kože, hiperhidroza

Zelo redki:

angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost

Bolezni sečil

Občasni:

motnje mokrenja, polakiurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni:

ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni:

bolečina

Preiskave

Občasni:

povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila in resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.

Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalov. Amlodipin in telmisartan se med hemodializo ne odstranita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Onduarp vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: antagonist receptorjev za angiotenzin II telmisartan in dihidropiridinskega zaviralca kalcijevih kanalov amlodipina.

Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.

En odmerek zdravila Onduarp na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze

(kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerka telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pritok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je močnejši od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojava akutne hipotenzije.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolewnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, kateri bi kazali na ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu, vendar pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom ni bila značilno večja.

Telmisartan/amlodipin

V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju so imeli ≥ 95 in < 119 mm Hg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka med zdravljenjem s kombiniranimi odmerki zdravila Onduarp značilno večja kot med zdravljenjem s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Onduarp je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) in -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mm Hg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja. V podskupini 1050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mm Hg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mm Hg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina ali celo večje (-21,0/-17,6 mm Hg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 17,6 % pri odmerku amlodipina po 10 mg)..

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o enakomernem znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi raziskavi z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/10 mg ali 80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in

sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mm Hg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5% pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Onduarp nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Onduarp v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmerek zdravila Onduarp povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Onduarp majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujemali z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Onduarp, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostnost edemov pri zdravlilu Onduarp po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravlilu Onduarp po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravilo Onduarp niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila se je odrekla zahtevi po predložitvi izsledkov preskušanj zdravila Onduarp pri hipertenziji pri vseh podskupinah pediatrične populacije (glejte informacijo o uporabi pri pediatrični populaciji v poglavju 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Onduarp sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični zdravili.

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.

Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerke. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)

Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol

Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben.

Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila študija o subkronični toksičnosti (13-tedenska) pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin

Predklinični podatki, pridobljeni v običajnih farmakoloških študijah o varnosti, toksičnosti po večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem delovanju ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

V študiji o reproduktivni toksičnosti pri podganah so po dajanju velikih odmerkov opazili zapoznel porod, težaven porod in manjše preživetje plodov in zaroda. Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m²) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid

briljantno modro FCF (E 133)
črni železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob
natrijev hidroksid
sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred jemanjem.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v kartonski škatli po 28 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v skupinskem pakiranju po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. november 2011

Datum tdnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 337,28 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Modra in bela dvoslojna tableta ovalne oblike z oznako A4 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih:

Dodatno zdravljenje

Zdravilo Onduarp je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z amlodipinom.

Nadomeščanje drugega zdravila

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan.

Največji priporočen odmerek zdravila Onduarp je 80 mg/10 mg, to je ena tableta na dan. Zdravilo Onduarp je indicirano za dolgotrajno zdravljenje.

Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke (glejte poglavje 4.5).

Dodatno zdravljenje

Tablete Onduarp po 80 mg/10 mg lahko prejemajo bolniki, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z zdravilom Onduarp po 40 mg/10 mg ali zdravilom Onduarp po 80mg/5 mg.

Pred prehodom na fiksno kombinacijo priporočajo individualno prilagoditev odmerkov posameznih učinkovin (tj. amlodipina in telmisartana). Če je glede na klinično stanje primerno, lahko presodimo o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo.

Bolnikom, ki se zdravijo z 10 mg amlodipina in imajo neželene učinke, kateri omejujejo velikost odmerka, na primer edeme, ga lahko zamenjamo s tabletami Onduarp po 40 mg/5 mg enkrat na dan in tako zmanjšamo odmerek amlodipina, ne da bi se zmanjšal pričakovani odziv na antihipertenzivno zdravljenje.

Nadomestno zdravljenje

Bolniki, ki jemljejo telmisartan in amlodipin v dveh ločenih tabletah, lahko začnejo enkrat na dan jemati tablete zdravila Onduarp, ki vsebujejo enaka odmerka obeh učinkovin, kar lahko poenostavi jemanje in izboljša bolnikovo sodelovanje v zdravljenju.

Posebna populacija

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Za zelo stare bolnike je na voljo malo podatkov.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno, ker se amlodipin in telmisartan med dializo ne odstranita (glejte tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba zdravilo Onduarp dajati previdno. Odmerek telmisartana ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Onduarp je kontraindicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onduarp pri otrocih, ki so mlajši od 18 let, še nista dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onduarp lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Priporočeno ga je jemati z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilni učinkovini, derivate dihidropiridina ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- bolezni z zaporo žolča in huda jetrna okvara,
- šok (tudi kardiogeni šok),
- huda hipotenzija,
- zapora iztočnega trakta levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Telmisartan se pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z boleznimi z zaporo žolča ali zmanjšanim jetrnim delovanjem je njegov očistek predvidoma manjši. Poleg tega je tako kot pri vseh kalcijevih antagonistih tudi razpolovna doba amlodipina daljša pri bolnikih z jetrno okvaro, vendar priporočila o odmerjanju še niso izdelana. Zdravilo Onduarp je treba pri teh bolnikih previdno uporabljati.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar zdravimo z zdravilom Onduarp bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem, je priporočeno redno spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Onduarp. Telmisartan in amlodipin se med hemodializo ne odstranita.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Takrštna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem z zdravilom Onduarp pojavi hipotenzija, je treba namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, lahko zdravljenje nadaljuje.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah ledvičnega delovanja (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema) ne priporočajo. Če je hkratio dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nestabilna angina pectoris in akutni miokardni infarkt

Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko zdravilo Onduarp uporabili pri nestabilni angini pectoris in med miokardnim infarktom ali v obdobju enega meseca po njem.

Srčno popuščanje

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o amlodipinu pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemičnega izvora III. in IV. stopnje po NYHA so amlodipin v primerjavi s placebom povezovali s pogostejšimi poročili o pljučnem edemu, čeprav ni bilo značilnih razlik v pojavnosti poslabšanja srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki

Pri bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in tiste z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, ali bolnike s sočasnimi dogodki.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri teh bolnikih je treba natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

Zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati zdravila Onduarp.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah niso zasledili interakcij med učinkovinama te fiksne kombinacije.

Pogoste interakcije kombinacije

Študij medsebojnih interakcij z drugimi zdravili niso izvedli.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp.

Zdravila, ki znižujejo krvni tlak

Zdravila, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečajo hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi zdravila Onduarp, so na primer baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi. Alkohol lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

Interakcije, ki so povezane s telmisartanom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri drugih bolnikih pa je ne priporočajo (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter, antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasnih uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

Ramipril

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in $C_{\max}$ ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Interakcije, ki so povezane z amlodipinom

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Zaviralci CYP3A4

Med sočasno uporabo z zaviralcem CYP3A4 eritromicinom pri mladih bolnikih in diltiazemom pri starejših bolnikih se je koncentracija amlodipina v plazmi povečala za 22 % oziroma za 50 %. Klinični pomen tega izsledka ni povsem pojasnjen. Ni mogoče izključiti, da bi lahko močni zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, itraconazol, ritonavir) močnejše povečali amlodipinovo koncentracijo v plazmi kot diltiazem. Pri hkratni uporabi amlodipina z zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost. Kljub temu pa ni poročil o neželenih dogodkih, ki bi jih lahko pripisali takšni interakciji.

Induktorji CYP3A4

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (rifampicina, *Hypericum perforatum*) lahko zniža amlodipinovo koncentracijo.

Grenivka in grenivkin sok

Sočasno dajanje 240 ml grenivkega soka in enkratnega peroralnega odmerka amlodipina po 10 mg 20 zdravim prostovoljcem ni pomembneje vplivalo na amlodipinovo farmakokinetiko. Hkratnega uživanja grenivke ali pitja grenivkega soka z amlodipinom bolnikom še vedno ne priporočajo, ker se pri nekaterih lahko poveča amlodipinova biološka uporabnost, kar poveča njegove hipotenzivne učinke.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Simvastatin

Pri sočasnem, večkratnem dajanju amlodipina in odmerkov simvastatina po 80 mg se je v primerjavi z dajanjem samega simvastatina do 77 % povečala izpostavljenost simvastatinu. Zato je potrebno bolnikom, ki jemljejo amlodipin, omejiti odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

Drugo

Uporaba amlodipina je bila varna v kombinaciji z digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, s sildenafilom, z antacidi (aluminijevim hidroksidom, magnezijevem hidroksidom, simetikonom), s cimetidinom, ciklosporinom, z antibiotiki in peroralnimi hipoglikemiki. Pri kombinirani uporabi amlodipina in sildenafile sta delovali obe zdravili in neodvisno zniževali krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Onduarp pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študij o reproduktivni toksičnosti pri živalih z zdravilom Onduarp niso izvajali.

Telmisartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Študije s telmisartanom na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Podatki o manjšem številu primerov uporabe med nosečnostjo ne kažejo, da imajo amlodipin ali drugi antagonisti kalcijevih receptorjev škodljiv učinek na zdravje plodu. Možno pa je podaljšanje poroda.

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana in/ali amlodipina med dojenjem ni podatkov, uporabe zdravila Onduarp ne priporočajo. Prednost imajo alternativna zdravila, pri katerih je varnost uporabe med dojenjem, zlasti novorojenčka ali nedonošenčka, natančneje raziskana.

Plodnost

O uporabi fiksne kombinacije ali posameznih sestavin ni na voljo podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.

Posebnih študij o reproduktivni toksičnosti s kombinacijo telmisartana in amlodipina niso izvajali. Telmisartan v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost pri moških in ženskah.

Tudi za amlodipin niso poročali o učinkih na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

V predkliničnih in *in vitro* študijah so za zaviralce kalcijevih kanalov poročali o reverzibilnih biokemičnih spremembah na glavah semenčic, ki bi lahko oslabila sposobnost oploditve. Klinični pomen teh sprememb ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Onduarp zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba poučiti, da se lahko med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, kot so sinkopa, zaspanost, omotica ali vrtoglavica (glejte poglavje 4.8). Svetovati jim je treba, da morajo biti previdni med vožnjo ali upravljanjem s stroji. Bolniki z opisanimi neželenimi učinki se morajo izogibati opraviлом, pri katerih lahko pride do nesreče, na primer vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka sta omotica in periferni edem. Redko se lahko pojavi resna sinkopa (manj kot 1 primer na 1000 bolnikov).

Varnost in prenašanje zdravila Onduarp so ocenili v petih nadzorovanih kliničnih študijah pri več kot 3500 bolnikih, od katerih jih je več kot 2500 jemalo telmisartan v kombinaciji z amlodipinom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti:	$\geq 1/10$,
pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$,
občasni:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$,
zelo redki:	$< 1/10.000$,
neznana pogostnost:	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			cistitis
Psihiatrične motnje			depresija, tesnoba, nespečnost
Bolezni živčevja	omotica	zaspanost, migrena, glavobol, parestezija	sinkopa, periferna nevropatija, hipestezija, disgevizija, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavinica	
Srčne bolezni		bradikardija, palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	
Bolezni prebavil		trebušna bolečina, driska, navzea	bruhanje, hipertrofija dlesni, dispepsija, suha usta
Bolezni kože in podkožja		pruritus	ekcem, eritem, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični krči (krči v nogah), mialgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončini (bolečina v nogi)
Bolezni sečil			nokturija
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	astenija, bolečina v prsih, utrujenost, edem	slabo počutje
Preiskave		povečana raven jetrnih encimov	povečana raven sečne kisline v krvi

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi posamičnih učinkovin (telmisartana ali amlodipina) se lahko pojavijo tudi ob zdravljenju, čeprav jih v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po začetku trženja zdravila niso zasledili.

Telmisartan

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužbe zgornjih dihalnih poti, tudi faringitis in sinuzitis; okužbe sečil, tudi cistitis
sepsa, tudi z usodnim izidom¹

Redki:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni:

anemija

Redki:

trombocitopenija, eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

Redki:

preobčutljivost, anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni:

hiperkaliemija

Redki:

hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Očesne bolezni

Redki:

motnja vida

Srčne bolezni

Redki:

tahikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dyspneja

Bolezni prebavil

Občasni:

napenjanje

Redki:

neprijeten občutek v želodcu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki:

nenormalno jetrno delovanje, jetrna bolezen²

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

hiperhidroza

Redki:

angioedem (lahko povzroči tudi smrt),
medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj,
urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki:

bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil

Občasni:

ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki:

gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni:

zvišana raven kreatinina v krvi

Redki:

zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina

¹ dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom

² o večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki:

levkocitopenija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki:

preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki:

hiperglikemija

Psihiatrične motnje

Občasni:

sprememba razpoloženja

Redki:

zmedenost

Bolezni živčevja

Zelo redki:

ekstrapiramidalni sindrom

Očesne bolezni

Občasni:

okvarjen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni:

tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki:

miokardni infarkt, aritmija, prekatna tahikardija, fibrilacija preddvorov

Žilne bolezni

Zelo redki:

vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:

dispneja, rinitis

Bolezni prebavil

Občasni:

spremenjeno iztrebljanje

Zelo redki:

pankreatitis, gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki:

hepatitis, zlatenica, povečanje jetrnih encimov (večinoma se ujema s holestazo)

Bolezni kože in podkožja

Občasni:

alopecija, purpura, razbarvanost kože, hiperhidroza

Zelo redki:

angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnost

Bolezni sečil

Občasni:

motnje mokrenja, polakiurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni:

ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni:

bolečina

Preiskave

Občasni:

povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi po prevelikem odmerku se predvidoma ujemajo s prekomernimi farmakološkimi učinki. Pričakovana prevladujoča znaka po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so še o bradikardiji, omotici, povečani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Prevelik odmerek amlodipina lahko povzroči prekomerno periferno vazodilatacijo, lahko pa tudi refleksno tahikardijo. Poročali so še o izraziti in verjetno podaljšani sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala do šoka, tudi s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Bolnika je treba natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja zdravila in resnosti simptomov. Predlagani ukrepi so sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka telmisartana in amlodipina je lahko koristno dajanje aktivnega oglja.

Pogosto je treba preveriti elektrolite v serumu in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi okončinami in hitro začeti nadomeščati sol in volumen. Uvesti je treba podporno zdravljenje. Intravensko dajanje kalcijevega glukonata lahko ugodno deluje pri odpravi učinkov blokade kalcijevih kanalov. Amlodipin in telmisartan se med hemodializo ne odstranita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov; oznaka ATC: C09DB04

Zdravilo Onduarp vsebuje kombinacijo dveh antihipertenzivnih spojin s komplementarnima mehanizmoma za uravnavo krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: antagonist receptorjev za angiotenzin II telmisartan in dihidropiridinskega zaviralca kalcijevih kanalov amlodipina.

Kombinacija obeh učinkovin ima aditivni antihipertenzivni učinek in znižuje krvni tlak učinkoviteje kot posamični učinkovini.

En odmerek zdravila Onduarp na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak vseh 24 ur znotraj terapevtskega razpona odmerkov.

Telmisartan

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku

ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri ljudeh odmerka telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec pritoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoč blokator kanalov ali antagonist pretoka kalcijevih ionov) in zavira pretok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišico. Mehanizem amlodipinovega antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksantnem učinku na gladko žilno mišico, ki zniža periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Amlodipin deluje relativno selektivno na krvne žile, njegov učinek na gladke mišice krvnih žil je močnejši od učinka na srčne mišične celice.

Pri bolnikih s hipertenzijo en odmerek na dan vseh 24 ur klinično pomembno znižuje krvni tlak v ležečem in stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja pri zdravljenju z amlodipinom ne prihaja do pojavnosti akutne hipotenzije.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem se je po dajanju amlodipina v terapevtskih odmerkih zmanjšal žilni upor v ledvicah, povečala pa sta se hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi se spremenila filtracijska frakcija ali proteinurija.

Amlodipina ne povezujejo z neželenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primerno zdravilo za bolnike z astmo, sladkorno boleznijo ali protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

V študijah o hemodinamiki in nadzorovanih kliničnih preskušanjih z obremenitvijo, v katerih so sodelovali bolniki s srčnim popuščanjem II. do IV. stopnje po NYHA, se po dajanju amlodipina

klinično stanje bolnikov ni poslabšalo, kar so pokazale meritve prenašanja napora, iztisne frakcije levega prekata in klinična simptomatika.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), v kateri so bolniki s srčnim popuščanjem III. do IV. stopnje po NYHA jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin pri srčnem popuščanju ne poveča tveganja smrti niti umrljivosti in zbolewnosti.

V dolgotrajni, nadaljevalni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izvidov, kateri bi kazali na ishemično bolezen, in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji bolnikov so amlodipin povezovali s povečanim številom poročil o pljučnem edemu, vendar pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja v primerjavi s placebom ni bila značilno večja.

Telmisartan/amlodipin

V 8-tedenski, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji pri paralelnih skupinah naključno izbranih bolnikov, ki je zajela 1461 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak v sedečem položaju so imeli ≥ 95 in < 119 mm Hg), sta bila znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter odstotek uravnanega krvnega tlaka med zdravljenjem s kombiniranimi odmerki zdravila Onduarp značilno večja kot med zdravljenjem s posamičnima učinkovinama.

Zdravilo Onduarp je odvisno od velikosti odmerkov, ki so bili znotraj terapevtskega razpona odmerjanja, znižalo sistolični in diastolični krvni tlak, in sicer za -21,8/-16,5 mm Hg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mm Hg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mm Hg (40 mg/10 mg) in -26,4/-20,1 mm Hg (80 mg/10 mg). Diastolični krvni tlak se je znižal na manj kot 90 mm Hg pri 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % oziroma 85,3 % bolnikov. Vrednosti so prilagojene glede na izhodiščne podatke in državo.

Večji del antihipertenzivnega učinka se je razvil v dveh tednih po začetku zdravljenja. V podskupini 1050 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (DKT ≥ 100 mm Hg) je pri 32,7 do 51,8 % bolnikov krvni tlak dovolj znižala monoterapija s telmisartanom ali amlodipinom. Srednje spremembe sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka so bile pri zdravljenju s kombinacijo, ki je vsebovala 5 mg amlodipina (-22,2/-17,2 mm Hg pri odmerku po 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg pri odmerku po 80 mg/5 mg) primerljive z doseženimi z 10-mg odmerkom amlodipina ali celo večje (-21,0/-17,6 mm Hg) in povezane z značilno manjšim odstotkom edemov (1,4 % pri odmerku po 40 mg/5 mg; 0,5 % pri odmerku po 80 mg/5 mg; 1,7 % pri odmerku amlodipina po 10 mg)..

Spremljanje krvnega tlaka z ambulantnim prenosnim merilnikom pri podskupini 562 bolnikov je potrdilo izsledke o enakomernem znižanju sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v 24-urnem razmiku med dvema odmerkoma.

V multicentrični, dvojno slepi študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 1097 naključno izbranih bolnikov z blago do hudo neustrezno uravnano hipertenzijo med zdravljenjem s 5 mg amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/5 mg ali 80 mg/5 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (5 mg ali 10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje znižali sistolični in diastolični krvni tlak kot odmerka amlodipina (-13,6/-9,4 mm Hg, -15,0/-10,6 mm Hg pri 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg v primerjavi z -6,2/-5,7 mm Hg, -11,1/-8,0 mm Hg pri amlodipinu po 5 mg in 10 mg), odstotek uravnanega diastoličnega krvnega tlaka pa je bil večji v primerjavi z monoterapijama (56,7 %, 63,8 % pri kombinacijah 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg v primerjavi z 42 %, 56,7 % pri amlodipinu v odmerkih po 5 mg in 10 mg). Odstotek edemov je bil pri zdravljenju s kombinacijama po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg značilno manjši kot pri zdravljenju z amlodipinom po 10 mg (4,4 % v primerjavi s 24,9 %).

V drugi multicentrični, dvojno slepi raziskavi z aktivnim primerjalnim zdravilom in paralelnimi skupinami je 947 naključnih bolnikov z neustrezno uravnano blago do hudo hipertenzijo med zdravljenjem z 10-mg odmerkom amlodipina jemalo zdravilo Onduarp (40 mg/10 mg ali

80 mg/10 mg) ali amlodipin kot samostojno zdravilo (10 mg). Po 8 tednih zdravljenja sta obe kombinaciji statistično značilno učinkoviteje od monoterapije z amlodipinom znižali diastolični in sistolični krvni tlak (-11,1/-9,2 mm Hg, -11,3/-9,3 mm Hg pri 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg v primerjavi z -7,4/-6,5 mm Hg pri amlodipinu po 10 mg); odstotek normalizacije diastoličnega krvnega tlaka je bil večji kot pri monoterapiji (63,7 % in 66,5% pri odmerkih po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg v primerjavi z 51,1 % pri amlodipinu v odmerkih po 10 mg).

V dveh odprtih, dolgotrajnih, nadaljevalnih študijah, ki sta potekali nadaljnjih 6 mesecev, je bil učinek zdravila Onduarp nespremenjen ves čas preskušanja. Poleg tega se je pri nekaterih bolnikih, pri katerih zdravilo Onduarp v odmerkih po 40 mg/10 mg ni ustrezno uravnalo krvnega tlaka, izkazalo, da se je le ta dodatno znižal, ko so odmere zdravila Onduarp povečali na 80 mg/10 mg.

Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila v kliničnih preskušanjih zdravila Onduarp majhna. Neželene učinke je imelo samo 12,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka sta bila periferni edem in omotica; glejte tudi poglavje 4.8. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so se ujeli z učinki, ki veljajo za pričakovane na podlagi varnostnih profilov učinkovin zdravila, telmisartana in amlodipina. Novih ali hujših neželenih učinkov niso zasledili. Z edemom povezani dogodki (periferni edem, generalizirani edem in edem) so bili dosledno manj pogosti pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Onduarp, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerkih po 10 mg. V preskušanju z več dejavniki je bila pogostost edemov pri zdravilu Onduarp po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 1,3 %, pri zdravilu Onduarp po 40 mg/10 mg in 80 mg/10 mg 8,8 % in pri amlodipinu po 10 mg 18,4 %. Pri bolnikih z neuravnanim krvnim tlakom med zdravljenjem z amlodipinom v odmerkih po 5 mg, je bila pogostost edemov med jemanjem kombinacije v odmerkih po 40 mg/5 mg in 80 mg/5 mg 4,4 % in med jemanjem amlodipina v odmerkih po 10 mg 24,9 %.

Antihipertenzivni učinek zdravila Onduarp je bil podoben pri bolnikih ne glede na starost in spol ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje.

Zdravila Onduarp niso preskušali pri drugih populacijah bolnikov, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Telmisartan so preskušali v obsežni študiji o izidih zdravljenja, ki je zajela 25.620 bolnikov z velikim srčnožilnim tveganjem (ONTARGET). Amlodipin so preskušali pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in z angiografijo dokazano koronarno arterijsko boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila se je odrekla zahtevi po predložitvi izsledkov preskušanj zdravila Onduarp pri hipertenziji pri vseh podskupinah pediatrične populacije (glejte informacijo o uporabi pri pediatrični populaciji v poglavju 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fiksne kombinacije

Hitrost in obseg absorpcije zdravila Onduarp sta enakovredna biološki uporabnosti telmisartana in amlodipina, kadar jih bolniki jemljejo kot posamični zdravili.

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže največjo raven v krvi po 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %.

Hrana ne vpliva na amlodipinovo biološko uporabnost.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Porazdelitveni volumen amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro študije kažejo, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku pri bolnikih s hipertenzijo vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat je farmakološko neaktiven.

Amlodipin se v jetrih obsežno (približno 90 %) presnavlja v neaktivne presnovke.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerke. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Telmisartan se po peroralnem (in intravenskem) dajanju skoraj izključno izloča z blatom, pretežno kot nespremenjena spojina. S sečem se kumulativno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Amlodipin se iz plazme izloča dvofazno. Njegova končna razpolovna doba izločanja je približno 30 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po 7 do 8 dneh neprekinjenega jemanja. Deset odstotkov prvotnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov se izloči s sečem.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) za telmisartan predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

Za amlodipin je značilna linearna farmakokinetika.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)

Za pediatrično populacijo ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Spol

Telmisartanova koncentracija v plazmi je bila različna, C_{max} in AUC sta bili pri ženskah približno 3-krat oziroma 2-krat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med mladimi in starejšimi bolniki ne razlikuje.

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših osebah podoben.

Pri starejših bolnikih je opaziti manjšanje amlodipinovega očistka, zaradi česar se povečata AUC in razpolovna doba izločanja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemskih koncentracij. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni spremenjena. Ledvična okvara ne vpliva pomembneje na farmakokinetiko amlodipina.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni. Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem je amlodipinov očistek manjši, zato je njegova AUC za približno 40 do 60 % večja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker se neklinična profila telmisartanove in amlodipinove toksičnosti ne prekrivata, pri kombinaciji ni bilo pričakovati povečanja toksičnosti. To je potrdila študija o subkronični toksičnosti (13-tedenska) pri podganah, v kateri so testirali odmerke telmisartana in amlodipina po 3,2/0,8, 10/2,5 in 40/10 mg/kg.

Predklinični podatki o učinkovinah fiksne kombinacije so navedeni v nadaljevanju.

Telmisartan

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem fiziološke raztopine. Pri obeh vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaklomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne. Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

Amlodipin

Predklinični podatki, pridobljeni v običajnih farmakoloških študijah o varnosti, toksičnosti po večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem delovanju ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

V študiji o reproduktivni toksičnosti pri podganah so po dajanju velikih odmerkov opazili zapoznel porod, težaven porod in manjše preživetje plodov in zaroda. Peroralni odmerki amlodipinijevega maleata do 10 mg amlodipina na kilogram na dan (odmerek, ki je približno 10-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi 10 mg na dan na osnovi mg/m²) niso vplivali na plodnost podgan (samci 64 dni in samice 14 dni pred parjenjem).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid

briljantno modro FCF (E 133)
črni železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
magnezijev stearat
koruzni škrob
meglumin
mikrokristalna celuloza
povidon K25
predgelirani škrob
natrijev hidroksid
sorbitol (E 420)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tablete je treba vzeti iz pretisnega omota tik pred jemanjem.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo>

Pretisni omoti iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v kartonski škatli po 28 tablet ali perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz aluminija (PA/Al/PVC/Al) v skupinskem pakiranju po 360 (4 pakiranja po 90 x 1) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. november 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca odgovornega za sproščanje serije

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - 40 mg/5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Onduarp 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onduarp 40 mg/5 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami - 40 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 40 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 40 mg/10 mg****1. IME ZDRAVILA**

Onduarp 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onduarp 40 mg/10 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami - 40 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 40 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - 80 mg/5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onduarp 80 mg/5 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETO) – BREZ MODREGA OKENCA - 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje vsebuje 4 enote po 90 x 1 tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onduarp 80 mg/5 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETO) – Z MODRIM OKENCEM - 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje vsebuje 4 enote po 90 x 1 tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onduarp 80 mg/5 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami - 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami - 80 mg/5 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/5 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - 80 mg/10 mg****1. IME ZDRAVILA**

Onduarp 80 mg/10 mg, tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Onduarp 80 mg/10 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA OVOJNINA PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETO) – BREZ MODREGA OKENCA - 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/10 mg, tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje vsebuje 4 enote po 90 x 1 tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onduarp 80 mg/10 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJE OZNAČEVANJE PRI SKUPINSKEM PAKIRANJU PO 360 TABLET (4 PAKIRANJA PO 90 x 1 TABLETO) – Z MODRIM OKENCEM - 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol (E 420).
Podrobnejše informacije so v priloženem navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Skupinsko pakiranje vsebuje 4 enote po 90 x 1 tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onduarp 80 mg/10 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot s 7 tabletami - 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za enkratni odmerek z 10 tabletami - 80 mg/10 mg

1. IME ZDRAVILA

Onduarp 80 mg/10 mg tablete
telmisartan/amlodipin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Onduarp 40 mg/5 mg tablete telmisartan/amlodipin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp
3. Kako jemati zdravilo Onduarp
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onduarp
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onduarp vsebuje dve zdravilni učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:

- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'antagonisti receptorjev za angiotenzin II'. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'zaviralci kalcijevih kanalčkov'. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Onduarp je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:

- pri odraslih bolnikih, katerim amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp

Ne jemljite zdravila Onduarp

- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Onduarp tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte odstavek Opozorila in previdnostni ukrepi in odstavek Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);
- če imate zelo nizek krvni tlak (tudi šok);
- če imate nenadno poslabšanje črpalne sposobnosti srca z odpovedjo krvnega obtoka,

- če imate sladkorno bolezen ali okvaro ledvičnega delovanja in se zdravite z zdravilom Rasilez.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Onduarp.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu), ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja ('tablet za odvajanje vode'), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhanje;
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pectoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Onduarp:

- če jemljete Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- če jemljete digoksin.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Onduarp.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Onduarp pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Onduarp

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj naštetá zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom Onduarp:

- zdravila z litijem, za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, na primer nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekateri 'tablete za odvajanje vode');
- ACE inhibitorji, antagonisti receptorjev za angiotenzin II, inhibitorji renina;
- nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (na primer ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, šentjanževka,
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- eritromicin (antibiotik),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola,
- Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;

- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Onduarp zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Onduarp lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi). Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Zdravilo Onduarp skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3.

Ko jemljete zdravilo Onduarp, ne smete piti grenivkega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino zdravilne učinkovine amlodipina v krvi in okrepi učinek zdravila Onduarp na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Onduarp prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Onduarp jemljete drugo zdravilo. Zdravila Onduarp v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila Onduarp ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštetе neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Onduarp vsebuje sorbitol.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Onduarp

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočen odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri. Tableto vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravilo Onduarp lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onduarp, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelka za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onduarp

Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onduarp

Pomembno je, da jemljete zdravilo Onduarp vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Onduarp premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi *zaznavitev krvi*), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

zaspanost, migrena, glavobol, mravljinca ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

okužba sečnega mehurja, žalost (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšan otip, nenormalen okus, tresenje, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, bolečina v nogah, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), zvišana raven sečne kisline v krvi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Onduarp:

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje*, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (na primer mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi.

* O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje ali nahod, spremenjeno iztrebljanje, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težavno mokrenje, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Onduarp

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tableto zdravila Onduarp vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onduarp

- Zdravilni učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (kot besilat).
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E 133), črni železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E 420).

Izgled zdravila Onduarp in vsebina pakiranja

Tablete Onduarp po 40 mg/5 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike z oznako A1 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

Zdravilo Onduarp je na voljo v škatlah po 28 tablet v pretisnih omotih iz aluminija.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Onduarp 40 mg/10 mg tablete telmisartan/amlodipin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp
3. Kako jemati zdravilo Onduarp
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onduarp
6. Vsebina pakiranja in odatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onduarp vsebuje dve zdravilni učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:

- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'antagonisti receptorjev za angiotenzin II'. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'zaviralci kalcijevih kanalčkov'. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Onduarp je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:

- pri odraslih bolnikih, katerim amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno pouščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp

Ne jemljite zdravila Onduarp

- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Onduarp tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte odstavek Opozorila in previdnostni ukrepi in odstavek Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);
- če imate zelo nizek krvni tlak (tudi šok);
- če imate nenadno poslabšanje črpalne sposobnosti srca z odpovedjo krvnega obtoka,

- če imate sladkorno bolezen ali okvaro ledvičnega delovanja in se zdravite z zdravilom Rasilez.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Onduarp.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu), ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja ('tablet za odvajanje vode'), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhanje;
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pectoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Onduarp:

- če jemljete Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- če jemljete digoksin.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Onduarp.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Onduarp pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Onduarp

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj naštetih zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom Onduarp:

- zdravila z litijem, za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, na primer nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekateri 'tablete za odvajanje vode');
- ACE inhibitorji, antagonisti receptorjev angiotenzina II, inhibitorji renina;
- nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (na primer ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, šentjanževka,
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- eritromicin (antibiotik),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;

- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Onduarp zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Onduarp lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi). Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Zdravilo Onduarp skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3.

Ko jemljete zdravilo Onduarp, ne smete piti grenivkega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino zdravilne učinkovine amlodipina v krvi in okrepi učinek zdravila Onduarp na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Onduarp prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Onduarp jemljete drugo zdravilo. Zdravila Onduarp v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila Onduarp ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštetе neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Onduarp vsebuje sorbitol.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Onduarp

Pri jemanju tega zdravila Onduarp natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri. Tableto vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravilo Onduarp lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onduarp, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelk za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onduarp

Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onduarp

Pomembno je, da jemljete zdravilo Onduarp vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Onduarp premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi *zastropitev krvi*, je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
zaspanost, migrena, glavobol, mravljinca ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):
okužba sečnega mehurja, žalost (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšan otip, nenormalen okus, tresenje, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, bolečina v nogah, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), zvišana raven sečne kisline v krvi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Onduarp:

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje*, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (na primer mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi.

*O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje ali nahod, spremenjeno iztrebljanje, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težavno mokrenje, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Onduarp

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tableto zdravila Onduarp vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onduarp

- Zdravilni učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (kot besilat).
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E 133), črni železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E 420).

Izgled zdravila Onduarp in vsebina pakiranja

Tablete Onduarp po 40 mg/10 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike z oznako A2 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

Zdravilo Onduarp je na voljo v škatlah po 28 tablet v pretisnih omotih iz aluminija.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Onduarp 80 mg/5 mg tablete telmisartan/amlodipin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp
3. Kako jemati zdravilo Onduarp
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onduarp
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onduarp vsebuje dve zdravilni učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:

- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'antagonisti receptorjev za angiotenzin II'. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'zaviralci kalcijevih kanalčkov'. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Onduarp je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:

- pri odraslih bolnikih, katerim amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp

Ne jemljite zdravila Onduarp

- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ;
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Onduarp tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte odstavek Opozorila in previdnostni ukrepi in odstavek Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);
- če imate zelo nizek krvni tlak (tudi šok);
- če imate nenadno poslabšanje črpalne sposobnosti srca z odpovedjo krvnega obtoka,

- če imate sladkorno bolezen ali okvaro ledvičnega delovanja in se zdravite z zdravilom Rasilez.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Onduarp.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu), ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja ('tablet za odvajanje vode'), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhanje;
- povečano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pectoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Onduarp:

- če jemljete Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- če jemljete digoksin.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Onduarp.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Onduarp pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Onduarp

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmere teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj naštetih zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom Onduarp:

- zdravila z litijem, za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, na primer nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekateri 'tablete za odvajanje vode');
- ACE inhibitorji, antagonisti receptorjev za angiotenzin II, inhibitorji renina;
- nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (na primer ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, šentjanževka,
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- eritromicin (antibiotik),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;

- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Onduarp zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilno kislino ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Onduarp lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi). Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Zdravilo Onduarp skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3.

Ko jemljete zdravilo Onduarp, ne smete piti grenivkega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino zdravilne učinkovine amlodipina v krvi in okrepi učinek zdravila Onduarp na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Onduarp prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Onduarp jemljete drugo zdravilo. Zdravila Onduarp v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila Onduarp ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštetе neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Onduarp vsebuje sorbitol.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate za nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Onduarp

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri. Tableto vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravilo Onduarp lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onduarp, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onduarp

Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onduarp

Pomembno je, da jemljete zdravilo Onduarp vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Onduarp premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi *zastropitev krvi*), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
zaspanost, migrena, glavobol, mravljinca ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana a raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):
okužba sečnega mehurja, žalost (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšan otip, nenormalen okus, tresenje, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, bolečina v nogah, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), zvišana raven sečne kisline v krvi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Onduarp:

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje*, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (na primer mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi.

*O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje ali nahod, spremenjeno iztrebljanje, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težavno mokrenje, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Onduarp

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Tableto zdravila Onduarp vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onduarp

- Zdravilni učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 5 mg amlodipina (kot besilat).
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E 133), črni železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E 420).

Izgled zdravila Onduarp in vsebina pakiranja

Tablete Onduarp po 80 mg/5 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike z oznako A3 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

Zdravilo Onduarp je na voljo v škatlah po 28 tablet v pretisnih omotih iz aluminija in v škatlah po 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Onduarp 80 mg/10 mg tablete telmisartan/amlodipin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp
3. Kako jemati zdravilo Onduarp
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onduarp
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onduarp in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onduarp vsebuje dve zdravilni učinkovini, telmisartan in amlodipin. Obe učinkovini uravnavata visok krvni tlak:

- Telmisartan sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'antagonisti receptorjev za angiotenzin II'. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu, oži žile in tako povečuje krvni tlak. Telmisartan deluje tako, da zavira učinek angiotenzina II.
- Amlodipin sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo 'zaviralci kalcijevih kanalčkov'. Amlodipin preprečuje prehajanje kalcija v stene krvnih žil, kar zaustavi oženje krvnih žil.

To pomeni, da obe učinkovini preprečujeta oženje krvnih žil. Žile se sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Onduarp je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka:

- pri odraslih bolnikih, katerim amlodipin ne zadošča za uravnavanje krvnega tlaka,
- pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo telmisartan in amlodipin ločeno in želijo jemati enaka odmerka v eni tableti.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v različnih organih, zaradi česar se poveča nevarnost resnih dogodkov, kot so srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča simptomov, dokler se ne razvijejo poškodbe. Krvni tlak je treba redno meriti in preverjati, ali je znotraj normalnih vrednosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onduarp

Ne jemljite zdravila Onduarp

- če ste alergični na telmisartan ali amlodipin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ;
- če ste alergični na druga zdravila dihidropiridinskega tipa (vrsta zaviralcev kalcijevih kanalov);
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Bolje je, da zdravila Onduarp tudi v zgodnji nosečnosti ne uporabljate – glejte odstavek Opozorila in previdnostni ukrepi in odstavek Nosečnost);
- če imate hude težave z jetri ali zaporo žolča (težave z odtekanjem žolča iz jeter in žolčnika);
- če imate zelo nizek krvni tlak (tudi šok);
- če imate nenadno poslabšanje črpalne sposobnosti srca z odpovedjo krvnega obtoka,

- če imate sladkorno bolezen ali okvaro ledvičnega delovanja in se zdravite z zdravilom Rasilez.

Če imate katero od naštetih stanj, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden boste vzeli zdravilo Onduarp.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali ledvični presadek,
- zožene krvne žile, ki vodijo do ene ali obeh ledvic (stenoza ledvične arterije),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (ki povzroči zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode v telesu), ali imate pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja ('tablet za odvajanje vode'), dieto z majhno vsebnostjo soli, drisko ali bruhanje;
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen,
- zožitev aorte (aortna stenoza),
- bolečino v prsnem košu, ki je povezana s srcem in se pojavlja tudi med mirovanjem ali minimalnim naporom (nestabilna angina pectoris),
- srčni napad v preteklih štirih tednih.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Onduarp:

- če jemljete Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- če jemljete digoksin.

Če boste operirani ali boste prejeli anestezijo, morate vašemu zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Onduarp.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Onduarp pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Onduarp

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za spodaj naštetá zdravila, kadar jih jemljete hkrati z zdravilom Onduarp:

- zdravila z litijem, za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v krvi, na primer nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekateri 'tablete za odvajanje vode');
- ACE inhibitorji, antagonisti receptorjev za angiotenzin II, inhibitorji renina;
- nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (na primer ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- rifampicin, šentjanževka,
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV ali AIDSa (npr. ritonavir) ali za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol),
- eritromicin (antibiotik),
- diltiazem (zdravilo za srce),
- simvastatin, za zdravljenje zvišanih ravni holesterola,
- Rasilez, zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;

- digoksin.

Enako kot pri drugih zdravilih za znižanje krvnega tlaka se lahko učinek zdravila Onduarp zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilna kislina ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Onduarp lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali zdravil, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. baklofen, amifostin, nevroleptiki ali antidepresivi). Stanje z nizkim krvnim tlakom lahko poslabša alkohol. Ta učinek lahko opazite kot omotico, ko vstajate.

Zdravilo Onduarp skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3.

Ko jemljete zdravilo Onduarp, ne smete piti grenivkega soka ali jesti grenivke. Grenivka in grenivkin sok lahko pri nekaterih bolnikih povečata količino zdravilne učinkovine amlodipina v krvi in okrepi učinek zdravila Onduarp na znižanje krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Onduarp prenehate jemati, preden boste zanosili ali takoj ko boste vedeli, da ste noseči, in vam svetoval, da namesto zdravila Onduarp jemljete drugo zdravilo. Zdravila Onduarp v zgodnji nosečnosti ne priporočajo; ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot 3 mesece, ker lahko po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila Onduarp ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih ljudeh se lahko med zdravljenjem visokega krvnega tlaka pojavijo neželeni učinki, kot so omedlevica, zaspanost, omotica ali občutek vrtenja (vrtoglavica). Če opazite naštete neželene učinke, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Onduarp vsebuje sorbitol.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Onduarp

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Onduarp je ena tableta na dan. Tableto poskušajte vzeti vsak dan ob isti uri. Tableto vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravilo Onduarp lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate vzeti z nekaj vode ali druge brezalkoholne pijače.

Če imate motnje jetrnega delovanja, običajni odmerek zdravila ne sme biti večji od ene tablete po 40 mg/5 mg ali ene tablete po 40 mg/10 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onduarp, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelke za nujno pomoč v najbližji bolnišnici. Posledica je lahko nizek krvni tlak ali hitro bitje srca. Poročali so tudi o počasnem bitju srca, omotici, zmanjšanem ledvičnem delovanju, tudi ledvični odpovedi, izrazito in dolgotrajno znižanem krvnem tlaku, tudi šoku in smrti.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onduarp

Če ste odmerek zdravila pozabili vzeti, ga vzemite takoj, ko se spomnite in nadaljujte z jemanjem kot običajno. Če en dan na tableto pozabite, vzemite naslednji dan običajen odmerek. **Ne** vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onduarp

Pomembno je, da jemljete zdravilo Onduarp vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Onduarp premočan ali prešibak, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa (pogosto poimenovana tudi *zastrupitev krvi*), je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika. Povečano pojavnost sepse so opazili samo pri telmisartanu, vendar je pri zdravilu Twynsta ne moremo izključiti.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
omotica, otekanje gležnjev (edem).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
zaspanost, migrena, glavobol, mravljinca ali neobčutljivost v dlaneh ali stopalih, občutek vrtenja (vrtoglavica), počasen srčni utrip, palpitacije (zaznavanje bitja srca), nizek krvni tlak (hipotenzija), omotica med vstajanjem (ortostatska hipotenzija), rdečica, kašelj, želodčna bolečina (trebušna bolečina), driska, siljenje na bruhanje (navzea), srbenje, bolečina v sklepih, mišični krči, mišična bolečina, nezmožnost erekcije, oslabelost, bolečina v prsih, utrujenost, oteklina (edem), zvišana raven jetrnih encimov.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):
okužba sečnega mehurja, žalost (depresija), tesnoba, nespečnost, omedlevica, okvara živcev v dlaneh ali stopalih, zmanjšan otip, nenormalen okus, tresenje, bruhanje, povečanje dlesni, nelagodje v trebuhu, suha usta, ekcem (kožno obolenje), pordela koža, izpuščaj, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, bolečina v nogah, potreba po mokrenju ponoči, slabo počutje (bolehnost), zvišana raven sečne kisline v krvi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri učinkovinah zdravila telmisartanu ali amlodipinu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Onduarp:

Telmisartan

Pri bolnikih, ki so jemali samo telmisartan, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihalnih poti (npr. bolečine v grlu, vnetje sinusov, navaden prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija v krvi, zasoplost, napenjanje, povečano znojenje, ledvična okvara, tudi nenadna odpoved delovanja ledvic, zvišana raven kreatinina.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

povečanje števila nekaterih belih krvničk (eozinofilija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), motnje vida, hitro bitje srca, želodčne motnje, nenormalno jetrno delovanje*, koprivnica (urtikarija), izpuščaj zaradi zdravila, vnetje kit, gripi podobna bolezen (na primer mišična bolečina, splošno slabo počutje), zmanjšana količina hemoglobina (krvne beljakovine), zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi.

* O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih učinkov.

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

spremembe razpoloženja, motnje vida, zvonjenje v ušesih, zasoplost, kihanje ali nahod, spremenjeno iztrebljanje, izpadanje las, neobičajne modrice ali krvavitve (poškodba rdečih krvničk), razbarvanost kože, povečano znojenje, težavno mokrenje, povečana potreba po mokrenju, zlasti ponoči; povečanje prsi pri moških, bolečina, povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

zmedenost.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

zmanjšano število belih krvničk (levkopenija), majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija), alergijske reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), prevelika količina sladkorja v krvi, posamični primeri nenadzorovanih sunkovitih kratkih gibov, srčni napad, nepravilno bitje srca, vnetje krvnih žil, vnetje trebušne slinavke, vnetje želodčne sluznice (gastritis), vnetje jeter, porumenela koža (zlatenica), zvišana raven jetrnih encimov z zlatenico, hitro otekanje kože in sluznic (angioedem), hude kožne reakcije, koprivnica (urtikarija), hude alergijske reakcije z nastajanjem mehurjev na koži in sluznicah (eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom), povečana občutljivost kože za sončne žarke.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Onduarp

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Tableto zdravila Onduarp vzemite iz pretisnega omota tik, preden jo boste zaužili.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onduarp

- Zdravilni učinkovini sta telmisartan in amlodipin.
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 10 mg amlodipina (kot besilat).
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, briljantno modro FCF (E 133), črni železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), magnezijev stearat, koruzni škrob, meglumin, mikrokristalna celuloza, povidon K25, predgelirani škrob, natrijev hidroksid, sorbitol (E 420).

Izgled zdravila Onduarp in vsebina pakiranja

Tablete Onduarp po 80 mg/10 mg so modre in bele dvoslojne tablete ovalne oblike z oznako A4 na eni strani in znak podjetja na drugi strani.

Zdravilo Onduarp je na voljo v škatlah po 28 tablet v pretisnih omotih iz aluminija in v škatlah po 360 (4 x 90 x 1) tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek iz aluminija.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet