

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tablette, in die auf der einen Seite der Produktcode „A1“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Erweiterung der Therapie

Onduarp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Onduarp Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Onduarp Tabletten ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Tageshöchstdosis von Onduarp ist 80 mg/10 mg. Onduarp ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Einzelkomponenten Amlodipin und Telmisartan empfohlen. Wenn angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Onduarp 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

Vereinfachung der Therapie

Patienten, die gleichzeitig Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Onduarp umsteigen, das dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthält. Diese fixe Kombination soll die Patientenfreundlichkeit und Compliance erhöhen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Onduarp Vorsicht geboten, da Amlodipin und Telmisartan nicht dialysierbar sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Onduarp mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Onduarp ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onduarp bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onduarp kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Onduarp mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- schwere Hypotonie;
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden. Wie alle Calcium-Antagonisten zeigte Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine verlängerte Halbwertszeit. Dosisempfehlungen wurden nicht festgelegt. Onduarp sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Onduarp Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Onduarp bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin und Telmisartan sind nicht dialysierbar.

Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Onduarp sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Anwendung von Telmisartan in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) bei empfindlichen Personen berichtet, insbesondere in Kombinationen mit Arzneimitteln, die dieses System betreffen. Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z. B. gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) wird daher nicht empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird.

Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Instabile Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Onduarp bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nichtischämischen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme assoziiert, während es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dürfen Onduarp nicht einnehmen.

Andere

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Bestandteilen der fixen Dosiskombination festgestellt.

Häufige Wechselwirkungen der Wirkstoffkombination

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Onduarp verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3)

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Kombination von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

Nichtsteroidalen Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

Ramipril

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Die gemeinsame Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Bisher wurden allerdings keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die sich auf eine solche Wechselwirkung zurückführen lassen.

CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*) könnte jedoch zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen.

Grapefruit und Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft mit einer oralen Einzeldosis von 10 mg Amlodipin zeigte bei 20 Probanden keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amlodipin. Dennoch wird die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und Grapefruit oder Grapefruitsaft bei Patienten nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen ansteigen könnte und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

Andere

Die Anwendung von Amlodipin mit Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, Ciclosporin, Antibiotika und oralen Antidiabetika erwies sich als sicher. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und Sildenafil zeigten die einzelnen Wirkstoffe eine voneinander unabhängige blutdrucksenkende Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Onduarp bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Onduarp durchgeführt.

Telmisartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Amlodipin oder anderen Calcium-Rezeptor-Antagonisten auf die Gesundheit des Fetus schließen. Dennoch besteht ein Risiko für das Auftreten eines verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit vorliegen, wird Onduarp nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet. Für Amlodipin wurden gleichermaßen keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Reversible biochemische Veränderungen im Spermienkopf, die eine Befruchtung beeinträchtigen können, wurden bei Calciumkanalblockern in präklinischen und *in-vitro*-Studien festgestellt. Eine klinische Relevanz wurde nicht festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onduarp hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo während der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Onduarp wurde in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, gezeigt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zystitis
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesien	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz	Ekzem, Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen), Myalgie	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Schmerzen in den Beinen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem	Unwohlsein
Untersuchungen		erhöhte Leberenzymwerte	erhöhte Harnsäure im Blut

Weitere Informationen über die einzelnen Wirkstoffe

Nebenwirkungen, die für jeden einzelnen Wirkstoff (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch bei Onduarp auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Telmisartan

Infektionen und parasitäre
Erkrankungen
Gelegentlich:

Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und
Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis
Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs¹

Selten:

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Gelegentlich:

Anämie

Selten:

Thrombozytopenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Hyperkaliämie

Selten:

Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)

Augenerkrankungen

Selten:

Sehstörungen

Herzerkrankungen

Selten:

Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Blähungen

Selten:

Magenbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

abnorme Leberfunktion, Einschränkung der Leberfunktion²

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Hyperhidrose

Selten:

Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs),
Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem
(Überempfindlichkeitsreaktion), Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen

Selten:

Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten
Nierenversagens

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort
Selten:

grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich:

erhöhter Kreatininwert im Blut

Selten:

erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Abfall des
Hämoglobinwertes

¹ Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.

² Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Sehr selten:

Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Sehr selten:

Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Stimmungsschwankungen

Selten:

Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

extrapyramidales Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des
Labyrinths

Gelegentlich:

Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten:

Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie,
Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe, Rhinitis

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

veränderte Darmentleerungsgewohnheiten

Sehr selten:

Pankreatitis, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte (meist zusammen mit Cholestase)

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose

Sehr selten:

Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Störungen bei der Blasenentleerung, Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse

Gelegentlich:

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:

Schmerzen

Untersuchungen

Gelegentlich:

Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Symptome einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein. Telmisartan und Amlodipin können nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Onduarp kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe alleine. Onduarp 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT₁-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT₁-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT₂ und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantest Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 90 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

Bei klinischen Studien war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit ACE-Inhibitoren behandelt wurden.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder der Veränderung von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher, während sich gegenüber Placebo kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz ergab.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Onduarp Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Onduarp wies im therapeutischen Bereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des

diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Gesamtwirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt. In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) sprachen 32,7-51,8 % der Patienten ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Onduarp über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Onduarp 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Onduarp bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Onduarp erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Onduarp 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten,

die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrugen die Ödemraten 4,4 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Onduarp wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Onduarp von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Onduarp entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %.

Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6-12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α_1 -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen

Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine 1 x täglicher Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Geschlecht

Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen C_{max} ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist unverändert hoch und die Substanz kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wird keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer

subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Bestandteile dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.

Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Amlodipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Ratte in hohen Dosen eine Verlängerung des Geburtsvorgangs, eine Beeinträchtigung der Wehentätigkeit und eine erhöhte fetale und perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet. Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 10fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Magnesiumstearat
Maisstärke
Meglumin
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K25)
Vorverkleisterte Stärke
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Die Tabletten sollen erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PA/Al/PVC/Al) in einer Faltschachtel mit 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 168,64 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tablette, in die auf der einen Seite der Produktcode „A2“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Erweiterung der Therapie

Onduarp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Onduarp Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Onduarp Tabletten ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Tageshöchst-dosis von Onduarp ist 80 mg/10 mg. Onduarp ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Einzelkomponenten Amlodipin und Telmisartan empfohlen. Wenn angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Onduarp 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

Vereinfachung der Therapie

Patienten, die gleichzeitig Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Onduarp umsteigen, das dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthält. Diese fixe Kombination soll die Patientenfreundlichkeit und Compliance erhöhen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Onduarp Vorsicht geboten, da Amlodipin und Telmisartan nicht dialysierbar sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Onduarp mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Onduarp ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onduarp bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onduarp kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Onduarp mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- schwere Hypotonie;
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden. Wie alle Calcium-Antagonisten zeigte Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine verlängerte Halbwertszeit. Dosisempfehlungen wurden nicht festgelegt. Onduarp sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Onduarp Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Onduarp bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin und Telmisartan sind nicht dialysierbar.

Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Onduarp sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Anwendung von Telmisartan in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) bei empfindlichen Personen berichtet, insbesondere in Kombinationen mit Arzneimitteln, die dieses System betreffen. Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z. B. gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) wird daher nicht empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird.

Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Instabile Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Onduarp bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nichtischämischen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme assoziiert, während es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dürfen Onduarp nicht einnehmen.

Andere

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Bestandteilen der fixen Dosiskombination festgestellt.

Häufige Wechselwirkungen der Wirkstoffkombination

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Onduarp verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3)

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Kombination von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

Nichtsteroidalen Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

Ramipril

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Die gemeinsame Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Bisher wurden allerdings keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die sich auf eine solche Wechselwirkung zurückführen lassen.

CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*) könnte jedoch zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen.

Grapefruit und Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft mit einer oralen Einzeldosis von 10 mg Amlodipin zeigte bei 20 Probanden keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amlodipin. Dennoch wird die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und Grapefruit oder Grapefruitsaft bei Patienten nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen ansteigen könnte und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

Andere

Die Anwendung von Amlodipin mit Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, Ciclosporin, Antibiotika und oralen Antidiabetika erwies sich als sicher. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und Sildenafil zeigten die einzelnen Wirkstoffe eine voneinander unabhängige blutdrucksenkende Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Onduarp bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Onduarp durchgeführt.

Telmisartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Amlodipin oder anderen Calcium-Rezeptor-Antagonisten auf die Gesundheit des Fetus schließen. Dennoch besteht ein Risiko für das Auftreten eines verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit vorliegen, wird Onduarp nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet. Für Amlodipin wurden gleichermaßen keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Reversible biochemische Veränderungen im Spermienkopf, die eine Befruchtung beeinträchtigen können, wurden bei Calciumkanalblockern in präklinischen und *in-vitro*-Studien festgestellt. Eine klinische Relevanz wurde nicht festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onduarp hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo während der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Onduarp wurde in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, gezeigt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zystitis
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesien	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz	Ekzem, Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen), Myalgie	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Schmerzen in den Beinen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem	Unwohlsein
Untersuchungen		erhöhte Leberenzymwerte	erhöhte Harnsäure im Blut

Weitere Informationen über die einzelnen Wirkstoffe

Nebenwirkungen, die für jeden einzelnen Wirkstoff (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch bei Onduarp auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Telmisartan

Infektionen und parasitäre
Erkrankungen
Gelegentlich:

Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und
Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis
Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs¹

Selten:

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Gelegentlich:

Anämie

Selten:

Thrombozytopenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Hyperkaliämie

Selten:

Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)

Augenerkrankungen

Selten:

Sehstörungen

Herzerkrankungen

Selten:

Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Blähungen

Selten:

Magenbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

abnorme Leberfunktion, Einschränkung der Leberfunktion²

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Hyperhidrose

Selten:

Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs),
Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem
(Überempfindlichkeitsreaktion), Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen

Selten:

Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten
Nierenversagens

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort
Selten:

grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich:

erhöhter Kreatininwert im Blut

Selten:

erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Abfall des
Hämoglobinwertes

¹ Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.

² Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Sehr selten:

Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Sehr selten:

Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Stimmungsschwankungen

Selten:

Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

extrapyramidales Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des
Labyrinths

Gelegentlich:

Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten:

Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie,
Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe, Rhinitis

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

veränderte Darmentleerungsgewohnheiten

Sehr selten:

Pankreatitis, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte (meist zusammen mit Cholestase)

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose

Sehr selten:

Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Störungen bei der Blasenentleerung, Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse

Gelegentlich:

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:

Schmerzen

Untersuchungen

Gelegentlich:

Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Symptome einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein. Telmisartan und Amlodipin können nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Onduarp kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe alleine. Onduarp 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT₁-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT₁-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT₂ und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantest Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 90 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

Bei klinischen Studien war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit ACE-Inhibitoren behandelt wurden.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder der Veränderung von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher, während sich gegenüber Placebo kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz ergab.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Onduarp Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Onduarp wies im therapeutischen Bereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) und -26,4/-20,1 mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des

diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Gesamtwirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt. In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) sprachen 32,7-51,8 % der Patienten ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Onduarp über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Onduarp 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Onduarp bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Onduarp erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Onduarp 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten,

die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrugen die Ödemraten 4,4 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Onduarp wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Onduarp von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Onduarp entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %.

Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6-12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α_1 -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen

Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine 1 x täglicher Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Geschlecht

Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen C_{max} ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist unverändert hoch und die Substanz kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wird keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer

subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Bestandteile dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.

Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Amlodipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Ratte in hohen Dosen eine Verlängerung des Geburtsvorgangs, eine Beeinträchtigung der Wehentätigkeit und eine erhöhte fetale und perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet. Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 10fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Magnesiumstearat
Maisstärke
Meglumin
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K25)
Vorverkleisterte Stärke
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Die Tabletten sollen erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PA/Al/PVC/Al) in einer Faltschachtel mit 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tablette, in die auf der einen Seite der Produktcode „A3“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Erweiterung der Therapie

Onduarp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Onduarp Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Onduarp Tabletten ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Tageshöchstosis von Onduarp ist 80 mg/10 mg. Onduarp ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Einzelkomponenten Amlodipin und Telmisartan empfohlen. Wenn angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Onduarp 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

Vereinfachung der Therapie

Patienten, die gleichzeitig Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Onduarp umsteigen, das dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthält. Diese fixe Kombination soll die Patientenfreundlichkeit und Compliance erhöhen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Onduarp Vorsicht geboten, da Amlodipin und Telmisartan nicht dialysierbar sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Onduarp mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Onduarp ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onduarp bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onduarp kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Onduarp mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- schwere Hypotonie;
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden. Wie alle Calcium-Antagonisten zeigte Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine verlängerte Halbwertszeit. Dosisempfehlungen wurden nicht festgelegt. Onduarp sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Onduarp Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Onduarp bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin und Telmisartan sind nicht dialysierbar.

Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Onduarp sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Anwendung von Telmisartan in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) bei empfindlichen Personen berichtet, insbesondere in Kombinationen mit Arzneimitteln, die dieses System betreffen. Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z. B. gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) wird daher nicht empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird.

Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Instabile Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Onduarp bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nichtischämischen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme assoziiert, während es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dürfen Onduarp nicht einnehmen.

Andere

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Bestandteilen der fixen Dosiskombination festgestellt.

Häufige Wechselwirkungen der Wirkstoffkombination

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Onduarp verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3)

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Kombination von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

Nichtsteroidalen Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

Ramipril

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Die gemeinsame Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Bisher wurden allerdings keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die sich auf eine solche Wechselwirkung zurückführen lassen.

CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*) könnte jedoch zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen.

Grapefruit und Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft mit einer oralen Einzeldosis von 10 mg Amlodipin zeigte bei 20 Probanden keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amlodipin. Dennoch wird die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und Grapefruit oder Grapefruitsaft bei Patienten nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen ansteigen könnte und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

Andere

Die Anwendung von Amlodipin mit Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, Ciclosporin, Antibiotika und oralen Antidiabetika erwies sich als sicher. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und Sildenafil zeigten die einzelnen Wirkstoffe eine voneinander unabhängige blutdrucksenkende Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Onduarp bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Onduarp durchgeführt.

Telmisartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Amlodipin oder anderen Calcium-Rezeptor-Antagonisten auf die Gesundheit des Fetus schließen. Dennoch besteht ein Risiko für das Auftreten eines verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit vorliegen, wird Onduarp nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet. Für Amlodipin wurden gleichermaßen keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Reversible biochemische Veränderungen im Spermienkopf, die eine Befruchtung beeinträchtigen können, wurden bei Calciumkanalblockern in präklinischen und *in-vitro*-Studien festgestellt. Eine klinische Relevanz wurde nicht festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onduarp hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo während der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Onduarp wurde in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, gezeigt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zystitis
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesien	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz	Ekzem, Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen), Myalgie	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Schmerzen in den Beinen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem	Unwohlsein
Untersuchungen		erhöhte Leberenzymwerte	erhöhte Harnsäure im Blut

Weitere Informationen über die einzelnen Wirkstoffe

Nebenwirkungen, die für jeden einzelnen Wirkstoff (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch bei Onduarp auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Telmisartan

Infektionen und parasitäre
Erkrankungen
Gelegentlich:

Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und
Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis
Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs¹

Selten:

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Gelegentlich:

Anämie

Selten:

Thrombozytopenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Hyperkaliämie

Selten:

Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)

Augenerkrankungen

Selten:

Sehstörungen

Herzerkrankungen

Selten:

Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Blähungen

Selten:

Magenbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

abnorme Leberfunktion, Einschränkung der Leberfunktion²

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Hyperhidrose

Selten:

Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs),
Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem
(Überempfindlichkeitsreaktion), Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen

Selten:

Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten
Nierenversagens

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort
Selten:

grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich:

erhöhter Kreatininwert im Blut

Selten:

erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Abfall des
Hämoglobinwertes

¹ Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.

² Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Sehr selten:

Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Sehr selten:

Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Stimmungsschwankungen

Selten:

Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

extrapyramidales Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des
Labyrinths

Gelegentlich:

Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten:

Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie,
Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe, Rhinitis

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

veränderte Darmentleerungsgewohnheiten

Sehr selten:

Pankreatitis, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte (meist zusammen mit Cholestase)

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose

Sehr selten:

Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Störungen bei der Blasenentleerung, Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse

Gelegentlich:

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:

Schmerzen

Untersuchungen

Gelegentlich:

Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Symptome einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein. Telmisartan und Amlodipin können nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Onduarp kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe alleine. Onduarp 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT₁-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT₁-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT₂ und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantestes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 50 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

Bei klinischen Studien war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit ACE-Inhibitoren behandelt wurden.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder der Veränderung von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher, während sich gegenüber Placebo kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz ergab.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Onduarp Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Onduarp wies im therapeutischen Bereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) und $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des

diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Gesamtwirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt. In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) sprachen 32,7-51,8 % der Patienten ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Onduarp über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Onduarp 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Onduarp bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Onduarp erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Onduarp 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten,

die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrugen die Ödemraten 4,4 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Onduarp wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Onduarp von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Onduarp entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %.

Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6-12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α_1 -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen

Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine 1 x täglicher Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Geschlecht

Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen C_{max} ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist unverändert hoch und die Substanz kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wird keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer

subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Bestandteile dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.

Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Amlodipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Ratte in hohen Dosen eine Verlängerung des Geburtsvorgangs, eine Beeinträchtigung der Wehentätigkeit und eine erhöhte fetale und perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet. Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 10fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Magnesiumstearat
Maisstärke
Meglumin
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K25)
Vorverkleisterte Stärke
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Tabletten sollen erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PA/Al/PVC/Al) in einer Faltschachtel mit 28 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen (PA/Al/PVC/Al) in Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten (4 Packungen mit 90 x 1 Tablette).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

EU/1/11/729/004 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 337,28 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tablette, in die auf der einen Seite der Produktcode „A4“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Erweiterung der Therapie

Onduarp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch eine Therapie mit Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vereinfachung der Therapie

Erwachsene Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate erhalten, können stattdessen Onduarp Tabletten bekommen, die die Wirkstoffe in der gleichen Dosierung enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Onduarp Tabletten ist 1 x täglich 1 Tablette.

Die empfohlene Tageshöchstosis von Onduarp ist 80 mg/10 mg. Onduarp ist zur Langzeittherapie vorgesehen.

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten ansteigen und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Erweiterung der Therapie

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/10 mg oder Onduarp 80 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vor der Umstellung auf die fixe Dosiskombination wird eine individuelle Titration der Dosierung der Einzelkomponenten Amlodipin und Telmisartan empfohlen. Wenn angezeigt, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Dosiskombination erwogen werden.

Patienten, die mit 10 mg Amlodipin behandelt werden und dosislimitierende Nebenwirkungen wie Ödeme aufweisen, können auf Onduarp 40 mg/5 mg 1 x täglich umgestellt werden. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Amlodipin-Dosis ohne Verringerung der erwarteten blutdrucksenkenden Wirkung.

Vereinfachung der Therapie

Patienten, die gleichzeitig Telmisartan und Amlodipin als Monopräparate einnehmen, können auf Onduarp umsteigen, das dieselben Wirkstoffdosen in einer 1 x täglich einzunehmenden Tablette enthält. Diese fixe Kombination soll die Patientenfreundlichkeit und Compliance erhöhen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei älteren Patienten nicht notwendig. Zu sehr alten Patienten liegen nur wenige Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse-Patienten liegen begrenzte Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten ist bei Anwendung von Onduarp Vorsicht geboten, da Amlodipin und Telmisartan nicht dialysierbar sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Onduarp mit Vorsicht angewendet werden. Die Dosierung von Telmisartan sollte 1 x täglich 40 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4). Onduarp ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onduarp bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onduarp kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Onduarp mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- obstruktive Gallenfunktionsstörungen und stark eingeschränkte Leberfunktion;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- schwere Hypotonie;
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose);
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen – es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Telmisartan überwiegend über die Galle ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit obstruktiven Gallenfunktionsstörungen oder eingeschränkter Leberfunktion eine verringerte Clearance erwartet werden. Wie alle Calcium-Antagonisten zeigte Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine verlängerte Halbwertszeit. Dosisempfehlungen wurden nicht festgelegt. Onduarp sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei funktioneller Einzelniere, die mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Onduarp Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalium- und Kreatininspiegels empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Onduarp bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhielten. Amlodipin und Telmisartan sind nicht dialysierbar.

Intravaskuläre Hypovolämie

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel z. B. aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Umstände sind vor Anwendung von Telmisartan auszugleichen. Bei Auftreten einer Hypotonie bei der Behandlung mit Onduarp sollte der Patient in Rückenlage gebracht und gegebenenfalls intravenös eine Infusion mit Kochsalzlösung gegeben werden. Die Behandlung kann fortgeführt werden, sobald sich der Blutdruck stabilisiert hat.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Anwendung von Telmisartan in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Als Konsequenz der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) bei empfindlichen Personen berichtet, insbesondere in Kombinationen mit Arzneimitteln, die dieses System betreffen. Die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (z. B. gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) wird daher nicht empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird.

Andere Umstände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion im Wesentlichen von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zu Grunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Hyperazotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Telmisartan nicht empfohlen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Instabile Angina Pectoris, akuter Myokardinfarkt

Zur Anwendung von Onduarp bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und bei Patienten mit akutem oder weniger als ein Monat zurückliegendem Myokardinfarkt liegen keine Daten vor.

Herzinsuffizienz

In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nichtischämischen Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme assoziiert, während es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Insulin oder Antidiabetika behandelt werden

Bei diesen Patienten kann unter einer Behandlung mit Telmisartan eine Hypoglykämie auftreten. Eine entsprechende Überwachung des Blutzuckers sollte daher bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden; eine Dosisanpassung von Insulin oder Antidiabetika kann erforderlich sein.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Bei älteren Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Diabetes mellitus sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen kann eine Hyperkaliämie tödlich verlaufen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis evaluiert werden.

Als wichtigste Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind in Betracht zu ziehen:

- Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder Kaliumpräparate. Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie auslösen können, sind kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren), Heparin, Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) und Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliches Auftreten einer Nierenerkrankung (z. B. Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei diesen Patienten sollte eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dürfen Onduarp nicht einnehmen.

Andere

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Bestandteilen der fixen Dosiskombination festgestellt.

Häufige Wechselwirkungen der Wirkstoffkombination

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp kann durch gleichzeitige Anwendung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel verstärkt werden.

Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potential

Basierend auf deren pharmakologischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Arzneimittel wie z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva die blutdrucksenkende Wirkung aller Antihypertensiva einschließlich Onduarp verstärken können. Darüber hinaus kann eine orthostatische Hypotonie durch Alkohol weiter verschlechtert werden.

Kortikosteroide (systemische Anwendung)

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Telmisartan

Kontraindikation (siehe Abschnitt 4.3)

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Kombination von Telmisartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei

Kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumpräparaten

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Telmisartan verringern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate) können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bestehenden Hypokaliämie als notwendig erweist, sollten die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung streng beachtet werden und regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels durchgeführt werden.

Lithium

Eine reversible Erhöhung der Serumlithium-Konzentration und der Toxizität wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Telmisartan, berichtet. Wenn sich die gleichzeitige Anwendung als notwendig erweist, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

Nichtsteroidalen Antirheumatika

NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringern. Bei einigen Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Cyclooxygenase-hemmenden Arzneimitteln zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich der Möglichkeit eines üblicherweise reversiblen akuten Nierenversagens. Die Kombination sollte daher - insbesondere bei älteren Patienten - mit Vorsicht erfolgen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten sollte sichergestellt sein. Kontrollen der Nierenfunktion sind zu Beginn sowie in periodischen Abständen während der gleichzeitigen Anwendung in Betracht zu ziehen.

Ramipril

In einer Studie führte die gleichzeitige Gabe von Telmisartan und Ramipril zu einer bis zu 2,5fachen Erhöhung der AUC_{0-24} und C_{max} von Ramipril und Ramiprilat. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan und Digoxin wurde eine mittlere Erhöhung der maximalen (49 %) und minimalen (20 %) Digoxin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Initiierung, Anpassung und Beendigung der Telmisartan-Behandlung ist der Digoxinspiegel zu überwachen, um diesen innerhalb des therapeutischen Bereiches zu halten.

Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Amlodipin

Eine gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen bei

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Die gemeinsame Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Bisher wurden allerdings keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die sich auf eine solche Wechselwirkung zurückführen lassen.

CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*) könnte jedoch zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen.

Grapefruit und Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft mit einer oralen Einzeldosis von 10 mg Amlodipin zeigte bei 20 Probanden keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amlodipin. Dennoch wird die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und Grapefruit oder Grapefruitsaft bei Patienten nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen ansteigen könnte und zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen könnte.

Eine gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Simvastatin

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer Erhöhung der Simvastatin-Exposition um bis zu 77 %. Daher ist bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

Andere

Die Anwendung von Amlodipin mit Digoxin, Warfarin, Atorvastatin, Sildenafil, Antazida (Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Simeticon), Cimetidin, Ciclosporin, Antibiotika und oralen Antidiabetika erwies sich als sicher. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und Sildenafil zeigten die einzelnen Wirkstoffe eine voneinander unabhängige blutdrucksenkende Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Onduarp bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Onduarp durchgeführt.

Telmisartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tierexperimentelle Studien mit Telmisartan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels vor. Ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten hinsichtlich des Risikos der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, muss ein dieser Substanzklasse entsprechendes Risiko angenommen werden. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patienten, die planen schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädelossifikation) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sind Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Amlodipin oder anderen Calcium-Rezeptor-Antagonisten auf die Gesundheit des Fetus schließen. Dennoch besteht ein Risiko für das Auftreten eines verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Da keine Informationen hinsichtlich der Einnahme von Telmisartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit vorliegen, wird Onduarp nicht empfohlen. Alternative Behandlungen mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität

Daten aus kontrollierten klinischen Studien mit der fixen Dosiskombination oder den Monopräparaten liegen nicht vor.

Separate Studien zur Reproduktionstoxizität mit der Kombination Telmisartan und Amlodipin wurden nicht durchgeführt.

In präklinischen Studien mit Telmisartan wurden keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität beobachtet. Für Amlodipin wurden gleichermaßen keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Reversible biochemische Veränderungen im Spermienkopf, die eine Befruchtung beeinträchtigen können, wurden bei Calciumkanalblockern in präklinischen und *in-vitro*-Studien festgestellt. Eine klinische Relevanz wurde nicht festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onduarp hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen wie Synkope, Somnolenz, Schwindelgefühl oder Vertigo während der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist daher Vorsicht geboten. Wenn bei Patienten diese Nebenwirkungen auftreten, sind potentiell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und periphere Ödeme. Eine schwerwiegende Synkope kann selten auftreten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten).

Die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Onduarp wurde in 5 kontrollierten klinischen Studien mit über 3.500 Patienten, von denen mehr als 2.500 Telmisartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, gezeigt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zystitis
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Somnolenz, Migräne, Kopfschmerzen, Parästhesien	Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Dysgeusie, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Erröten	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Gingivahyperplasie, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz	Ekzem, Erythem, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Muskelkrämpfe (Krämpfe in den Beinen), Myalgie	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (Schmerzen in den Beinen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme	Asthenie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Ödem	Unwohlsein
Untersuchungen		erhöhte Leberenzymwerte	erhöhte Harnsäure im Blut

Weitere Informationen über die einzelnen Wirkstoffe

Nebenwirkungen, die für jeden einzelnen Wirkstoff (Telmisartan oder Amlodipin) berichtet wurden, können auch bei Onduarp auftreten, selbst wenn sie nicht während klinischer Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden.

Telmisartan

Infektionen und parasitäre
Erkrankungen
Gelegentlich:

Infektion der oberen Atemwege einschließlich Pharyngitis und
Sinusitis, Harnwegsinfektion einschließlich Zystitis
Sepsis einschließlich tödlichen Ausgangs¹

Selten:

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Gelegentlich:

Anämie

Selten:

Thrombozytopenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

Hyperkaliämie

Selten:

Hypoglykämie (bei Patienten mit Diabetes mellitus)

Augenerkrankungen

Selten:

Sehstörungen

Herzkrankungen

Selten:

Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

Blähungen

Selten:

Magenbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

abnorme Leberfunktion, Einschränkung der Leberfunktion²

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Hyperhidrose

Selten:

Angioödem (einschließlich tödlichen Ausgangs),
Arzneimittlexanthem, toxisches Exanthem
(Überempfindlichkeitsreaktion), Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen

Selten:

Sehnenschmerzen (Tendinitis-ähnliche Symptome)

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Einschränkung der Nierenfunktion einschließlich akuten
Nierenversagens

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort
Selten:

grippeähnliche Erkrankung

Untersuchungen

Gelegentlich:

erhöhter Kreatininwert im Blut

Selten:

erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Abfall des
Hämoglobinwertes

¹ Das Ereignis könnte ein Zufallsbefund sein oder mit einem bisher unbekannten Mechanismus in Zusammenhang stehen.

² Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des
Lymphsystems

Sehr selten:

Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und
Ernährungsstörungen

Sehr selten:

Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Stimmungsschwankungen

Selten:

Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

extrapyramidales Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des
Labyrinths

Gelegentlich:

Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten:

Myokardinfarkt, Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie,
Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Sehr selten:

Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Dyspnoe, Rhinitis

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

veränderte Darmentleerungsgewohnheiten

Sehr selten:

Pankreatitis, Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte (meist zusammen mit Cholestase)

Erkrankungen der Haut und des
Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:

Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose

Sehr selten:

Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Erkrankungen der Nieren und
Harnwege

Gelegentlich:

Störungen bei der Blasenentleerung, Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse

Gelegentlich:

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und
Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:

Schmerzen

Untersuchungen

Gelegentlich:

Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

4.9 Überdosierung

Symptome

Die erwarteten Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer verstärkten pharmakologischen Wirkung. Als markanteste Symptome einer Telmisartan-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie zu erwarten; darüber hinaus wurden Bradykardie, Schwindelgefühl, Erhöhung des Serumkreatinins und akutes Nierenversagen berichtet.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflex-Tachykardie führen. Ausgeprägte und wahrscheinlich verlängerte systemische Hypotonie einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Behandlung

Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und vom Schweregrad der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder Magenspülung. Die Anwendung von Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung sowohl von Telmisartan als auch Amlodipin nützlich sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht, Arme und Beine hochgelagert und rasch eine Salz- und Volumensubstitution verabreicht werden. Eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden. Um dem Effekt auf die Calciumkanalblockade entgegenzuwirken, kann die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat von Vorteil sein. Telmisartan und Amlodipin können nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB04.

Onduarp kombiniert zwei antihypertensive Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit essentieller Hypertonie: den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Telmisartan und den Dihydropyridin-Calciumkanalblocker Amlodipin. Durch die Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe alleine. Onduarp 1 x täglich führt zu einer effektiven und konstanten Blutdrucksenkung während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Telmisartan

Telmisartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Telmisartan verdrängt Angiotensin II mit sehr hoher Affinität von seiner Bindungsstelle am AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Telmisartan zeigt am AT₁-Rezeptor keine partielle Wirkung als Agonist. Telmisartan bindet selektiv an den AT₁-Rezeptor. Diese Bindung ist lange andauernd. Telmisartan zeigt keine Affinität zu anderen Rezeptoren, einschließlich AT₂ und anderer weniger charakterisierter AT-Rezeptoren. Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren ist ebenso wenig bekannt wie die Wirkung ihrer möglichen Überstimulierung durch Angiotensin II, dessen Spiegel durch Telmisartan erhöht wird. Plasma-Aldosteronspiegel werden durch Telmisartan gesenkt. Telmisartan hemmt weder humanes Plasminogen noch blockiert es Ionenkanäle. Telmisartan inhibiert nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (Kininase II), das auch Bradykinin abbaut. Daher ist keine Verstärkung der Bradykinin-vermittelten unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Beim Menschen inhibiert eine Dosis von 80 mg Telmisartan fast vollständig den durch Angiotensin II hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Der inhibitorische Effekt wird über 24 Stunden aufrechterhalten und ist auch nach 48 Stunden noch messbar.

Nach der Initialgabe von Telmisartan tritt die antihypertensive Wirkung allmählich innerhalb von 3 Stunden ein. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 4-8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten.

Die antihypertensive Wirkung hält konstant über 24 Stunden an. Wie durch ambulantestes Blutdruckmonitoring festgestellt wurde, schließt dies auch die letzten 4 Stunden vor der nächsten Anwendung ein. In placebokontrollierten klinischen Studien wird dies durch Through-to-Peak-Ratios von einheitlich über 90 % nach Gabe von 40 mg und 80 mg Telmisartan bestätigt. Für den zeitlichen Verlauf des Wiederanstiegs zum Ausgangsblutdruckwert besteht beim systolischen Blutdruck ein deutlicher Trend zu einer Dosisabhängigkeit. Beim diastolischen Blutdruck sind die Daten in diesem Zusammenhang nicht konsistent.

Telmisartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Der Beitrag der diuretischen und natriuretischen Wirkung von Telmisartan zu seiner blutdrucksenkenden Wirkung ist noch zu definieren. Die antihypertensive Wirkung von Telmisartan ist vergleichbar mit der Wirkung repräsentativer Vertreter anderer antihypertensiver Substanzklassen (dies wurde in klinischen Studien mit Amlodipin, Atenolol, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Lisinopril im Vergleich mit Telmisartan gezeigt).

Nach abruptem Absetzen von Telmisartan kehrt der Blutdruck über einen Zeitraum von mehreren Tagen allmählich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung zurück, ohne Anhaltspunkte für eine überschießende Blutdruckreaktion.

Bei klinischen Studien war im direkten Vergleich die Inzidenz von trockenem Husten bei Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, signifikant seltener als bei Patienten, die mit ACE-Inhibitoren behandelt wurden.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Calciumkanäle bzw. Calcium-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in den Herzmuskel und die glatten Gefäßmuskeln hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin wird durch eine direkte Relaxierung der glatten Gefäßmuskeln und die damit einhergehende Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes erreicht. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv mit einer größeren Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen.

Bei Patienten mit Hypertonie führt die 1 x tägliche Dosierung während des 24-Stunden-Intervalls sowohl im Liegen als auch im Stehen zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine akute Hypotonie bei Anwendung von Amlodipin nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne Änderung der Filtrationsfraktion bzw. Proteinurie.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder der Veränderung von Plasmalipiden in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV) zeigten hämodynamische Studien sowie kontrollierte klinische Studien mit Untersuchungen unter Belastung keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine Placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität führte.

In einer Placebo-kontrollierten Follow-up-Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In der gleichen Patientenpopulation ging die Anwendung von Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen einher, während sich gegenüber Placebo kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz ergab.

Telmisartan/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten faktoriellen Studie mit Parallelgruppendesign an 1.461 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und ≤ 119 mmHg) ergab die Behandlung mit jeder Onduarp Dosiskombination eine signifikant stärkere Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks sowie höhere Kontrollraten verglichen mit der Anwendung der Monopräparate.

Onduarp wies im therapeutischen Bereich eine dosisabhängige Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) und $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg) auf. Die Senkung des

diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg wurde bei 71,6 %, 74,8 %, 82,1 % bzw. 85,3 % der Patienten erzielt. Die Werte sind bezüglich Ausgangswert und Land korrigiert.

Der überwiegende Teil der blutdrucksenkenden Gesamtwirkung wurde in den ersten beiden Therapiewochen erzielt. In einer Untergruppe von 1.050 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) sprachen 32,7-51,8 % der Patienten ausreichend auf eine Monotherapie mit Telmisartan bzw. Amlodipin an. Die beobachteten mittleren Veränderungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks bei Anwendung einer Kombinationstherapie mit Amlodipin 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg bei 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg bei 80 mg/5 mg) waren vergleichbar oder größer als unter Amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) und mit einem signifikant geringeren Auftreten von Ödemen assoziiert (1,4 % bei 40 mg/5 mg; 0,5 % bei 80 mg/5 mg; 17,6 % bei Amlodipin 10 mg).

Die automatische ambulante Blutdruckmessung, die bei einer Untergruppe von 562 Patienten durchgeführt wurde, bestätigte die anhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks über das gesamte 24-stündige Dosierungsintervall, wie sie auch in der Klinik gemessen wurde.

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 1.097 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 5 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/5 mg oder 80 mg/5 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (5 mg oder 10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlung erzielten die geprüften Wirkstoffkombinationen statistisch signifikant stärkere Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (-13,6/-9,4 mmHg bei 40 mg/5 mg und -15,0/-10,6 mmHg bei 80 mg/5 mg gegenüber -6,2/-5,7 mmHg bei Amlodipin 5 mg und -11,1/-8,0 mmHg bei Amlodipin 10 mg) als beide Amlodipin-Dosierungen bei Anwendung als Monotherapie und höhere Kontrollraten des diastolischen Blutdrucks gegenüber den jeweiligen Monotherapien (56,7 % bei 40 mg/5 mg und 63,8 % bei 80 mg/5 mg gegenüber 42 % bei Amlodipin 5 mg und 56,7 % bei Amlodipin 10 mg). Die Ödemraten lagen unter 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg signifikant niedriger als unter Amlodipin 10 mg (4,4 % gegenüber 24,9 %).

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie mit Parallelgruppendesign erhielten 947 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie, deren Blutdruck mit Amlodipin 10 mg nicht ausreichend eingestellt werden konnte, Onduarp (40 mg/10 mg oder 80 mg/10 mg) bzw. Amlodipin als Monotherapie (10 mg). Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer führten die geprüften Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin zu einer statistisch signifikant überlegenen Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks (-11,1/-9,2 mmHg bei 40 mg/10 mg bzw. -11,3/-9,3 mmHg bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu -7,4/-6,5 mmHg bei Amlodipin 10 mg) sowie zu höheren Normalisierungsraten des diastolischen Blutdrucks (63,7 % bei 40 mg/10 mg und 66,5 % bei 80 mg/10 mg im Vergleich zu 51,1 % bei Amlodipin 10 mg).

In zwei sich den zuvor genannten Studien anschließenden, unverblindeten, Follow-up-Langzeitstudien über weitere 6 Monate hielt die Wirkung von Onduarp über die gesamte Studiendauer unverändert an. Des Weiteren ergaben die Studien, dass durch eine Dosissteigerung auf Onduarp 80 mg/10 mg der Blutdruck bei einigen Patienten, deren Blutdruck mit Onduarp 40 mg/10 mg nicht ausreichend einstellbar war, zusätzlich gesenkt werden konnte.

Insgesamt lag im klinischen Studienprogramm die Inzidenz von Nebenwirkungen von Onduarp bei lediglich 12,7 % der behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und Schwindelgefühl (siehe auch Abschnitt 4.8). Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen aus den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Es wurden keine neuen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen beobachtet. Ereignisse mit Ödemen (peripheres Ödem, generalisiertes Ödem und Ödem) waren bei Patienten, die Onduarp erhielten, durchwegs seltener als bei Patienten, die Amlodipin 10 mg erhielten. In der Studie mit faktoriellem Design beliefen sich die Ödemraten auf 1,3 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg, auf 8,8 % bei Onduarp 40 mg/10 mg und 80 mg/10 mg sowie auf 18,4 % bei Amlodipin 10 mg. Bei Patienten,

die nicht mit Amlodipin 5 mg eingestellt werden konnten, betrugen die Ödemraten 4,4 % bei Onduarp 40 mg/5 mg und 80 mg/5 mg sowie 24,9 % bei Amlodipin 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp war unabhängig von Alter und Geschlecht sowie bei Patienten mit und ohne Diabetes gleich.

Onduarp wurde außer bei Patienten mit Bluthochdruck bei keiner weiteren Patientenpopulation untersucht. Telmisartan wurde im Rahmen einer großangelegten Outcome-Studie an 25.620 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ONTARGET) untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Onduarp von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik der fixen Dosiskombination

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Onduarp entsprechen der Bioverfügbarkeit von Telmisartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

Resorption

Telmisartan wird schnell resorbiert, obwohl die resorbierte Menge variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Telmisartan beträgt etwa 50 %.

Wird Telmisartan zusammen mit Nahrung eingenommen, so verringert sich die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) von Telmisartan um etwa 6 % (Dosis 40 mg) und um etwa 19 % (Dosis 160 mg). Drei Stunden nach Anwendung sind die Plasmakonzentrationen ähnlich, unabhängig davon, ob Telmisartan nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen wurde.

Nach oraler Einnahme von therapeutischen Dosen wird Amlodipin gut resorbiert; mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 6-12 Stunden nach Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Telmisartan wird stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5 %), vor allem an Albumin und an saures α_1 -Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) beträgt etwa 500 l.

Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass bei hypertensiven Patienten ca. 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden werden.

Biotransformation

Telmisartan als Ausgangssubstanz wird durch Konjugation zum Glucuronid metabolisiert. Für das Konjugat ist keine pharmakologische Wirkung gezeigt worden.

Amlodipin wird in hohem Maße (ca. 90 %) in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Telmisartan ist durch eine biexponentielle Abbaukinetik charakterisiert, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit > 20 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und, weniger ausgeprägt, die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) steigen nicht proportional mit der Dosis an. Für eine klinisch relevante Kumulation von Telmisartan in der empfohlenen

Dosierung gibt es keinen Hinweis. Die Plasmakonzentrationen waren bei Frauen höher als bei Männern, ohne dass dies die Wirksamkeit relevant beeinflusste.

Telmisartan wird nach oraler (und intravenöser) Gabe fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden, vorwiegend als unveränderte Verbindung. Die kumulative Ausscheidung mit dem Harn beträgt weniger als 1 % der Dosis. Verglichen mit der Leberdurchblutung (etwa 1.500 ml/min) ist die Plasma-Clearance (Cl_{tot}) hoch (etwa 1.000 ml/min).

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30-50 Stunden und ermöglicht eine 1 x täglicher Dosierung. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Anwendung über 7-8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die geringe Abnahme der AUC von Telmisartan lässt keine Reduktion der therapeutischen Wirksamkeit erwarten. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Dosierungen über 40 mg steigen C_{max} und in geringerem Ausmaß AUC nicht proportional an.

Amlodipin weist eine lineare Pharmakokinetik auf.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Geschlecht

Unterschiede der Plasmakonzentrationen von Telmisartan wurden beobachtet. Im Vergleich zu Männern ist bei Frauen C_{max} ca. 3fach und AUC ca. 2fach höher.

Ältere Patienten

Es bestehen in der Pharmakokinetik von Telmisartan keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine Verdopplung der Plasmakonzentrationen von Telmisartan beobachtet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden jedoch geringere Plasmakonzentrationen beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Telmisartan bei niereninsuffizienten Patienten ist unverändert hoch und die Substanz kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Telmisartan bis nahezu 100 %. Die Eliminationshalbwertszeit von Telmisartan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60 % erhöhten AUC.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da sich die nichtklinischen Toxizitätsprofile von Telmisartan und Amlodipin nicht überschneiden, wird keine Verstärkung der Toxizität für die Wirkstoffkombination erwartet. Dies wurde in einer

subchronischen (13-wöchigen) Toxikologiestudie an Ratten mit den Telmisartan/Amlodipin-Dosierungen 3,2/0,8, 10/2,5 und 40/10 mg/kg bestätigt.

Verfügbare präklinische Daten für die Bestandteile dieser fixen Dosiskombination sind nachfolgend beschrieben.

Telmisartan

In präklinischen Sicherheitsstudien bei normotensiven Tieren wurde in Dosierungen, die dem therapeutischen Bereich beim Menschen entsprechen, eine Reduzierung der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin) sowie Anstiege im Serumkalium beobachtet. Bei Hunden wurden tubuläre Dilatation und Atrophie beobachtet. Bei Ratten und Hunden wurden darüber hinaus Schädigungen der Magenschleimhaut (Erosion, Ulcus oder Entzündung) beschrieben. Diese pharmakologisch bedingten unerwünschten Wirkungen sind von präklinischen Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt und konnten durch orale Kochsalzzufuhr verhindert werden.

Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und eine Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, die ebenfalls einen Substanzgruppeneffekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern darstellen, sind offensichtlich klinisch nicht relevant.

Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei toxischen Dosierungen von Telmisartan wurde jedoch ein Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie niedrigeres Körpergewicht und verzögertes Öffnen der Augen, beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf Mutagenität und relevante Chromosomenbrüche aus *In-vitro*-Studien und keine Hinweise auf Karzinogenität bei Ratten und Mäusen vor.

Amlodipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei der Ratte in hohen Dosen eine Verlängerung des Geburtsvorgangs, eine Beeinträchtigung der Wehentätigkeit und eine erhöhte fetale und perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet. Hinsichtlich der Fertilität von Ratten, denen Amlodipinmaleat (männliche Tiere 64 Tage und weibliche Tiere 14 Tage vor der Paarung) in Dosen bis zu 10 mg Amlodipin/kg/Tag (entspricht der 10fachen maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag bezogen auf mg/m^2) oral verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Brillantblau FCF (E133)
Eisen(II, III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Magnesiumstearat
Maisstärke
Meglumin
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K25)
Vorverkleisterte Stärke
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Tabletten sollen erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung (PA/Al/PVC/Al) in einer Faltschachtel mit 28 Tabletten oder perforierte Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen (PA/Al/PVC/Al) in Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten (4 Packungen mit 90 x 1 Tablette).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

EU/1/11/729/006 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 24. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - 40 mg/5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 40 mg/5 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung mit 7 Tabletten - 40 mg/5 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - 40 mg/10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 40 mg/10 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung mit 7 Tabletten - 40 mg/10 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - 80 mg/5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/5 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**Faltschachtel für die Zwischenpackung der Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten
(4 Packungen mit 90 x 1 Tablette) – ohne Blue Box - 80 mg/5 mg**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bestandteil einer Mehrfachpackung bestehend aus 4 Packungen; jede Packung enthält 90 x 1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/729/004 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/5 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett der Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten (4 Packungen mit 90 x 1 Tablette) gebündelt – mit Blue Box - 80 mg/5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung bestehend aus 4 Packungen; jede Packung enthält 90 x 1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/729/004 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/5 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung mit 7 Tabletten - 80 mg/5 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Einzeldosen-Blisterpackung mit 10 Tabletten - 80 mg/5 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel - 80 mg/10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/10 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**Faltschachtel für die Zwischenpackung der Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten
(4 Packungen mit 90 x 1 Tablette) – ohne Blue Box - 80 mg/10 mg**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bestandteil einer Mehrfachpackung bestehend aus 4 Packungen; jede Packung enthält 90 x 1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/729/006 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/10 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett der Mehrfachpackungen mit 360 Tabletten (4 Packungen mit 90 x 1 Tablette) gebündelt – mit Blue Box - 80 mg/10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sorbitol (E420).
Für weitere Informationen lesen Sie die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung bestehend aus 4 Packungen; jede Packung enthält 90 x 1 Tablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/729/006 (360 [4 x 90 x 1] Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onduarp 80 mg/10 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung mit 7 Tabletten - 80 mg/10 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Einzeldosen-Blisterpackung mit 10 Tabletten - 80 mg/10 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten
Telmisartan/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?
3. Wie ist Onduarp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?

Onduarp Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Calciumkanalblocker bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

Onduarp wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?

Onduarp darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Onduarp auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie in schwerer Form an zu niedrigem Blutdruck leiden (einschließlich Schock);
- wenn Sie wegen einer schweren Herzerkrankung an verringerter Herzleistung leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit Rasilez behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Onduarp mit.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Onduarp einnehmen:

- wenn Sie Rasilez einnehmen, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- wenn Sie Digoxin einnehmen.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Onduarp einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Onduarp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Einnahme von Onduarp zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel

anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines Arzneimittels abubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel, wenn diese gleichzeitig mit Onduarp eingenommen werden:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Renin-Hemmer;
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Johanniskraut;
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Erythromycin (ein Antibiotikum);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Rasilez, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Onduarp abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Onduarp kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken. Alkohol kann darüber hinaus zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Einnahme von Onduarp zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Onduarp einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen Onduarp abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Onduarp einzunehmen. Onduarp wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Onduarp wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Onduarp enthält Sorbitol

Bitte nehmen Sie Onduarp erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onduarp einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Onduarp ist 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tabletten nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Nehmen Sie die Onduarp Tablette ~~erst~~ unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Onduarp zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

Wenn Sie eine größere Menge von Onduarp eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Onduarp jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Onduarp zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch Blutvergiftung genannt - eine schwere Infektion mit entzündlichen Reaktionen des gesamten Körpers), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Onduarp nicht ausgeschlossen werden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Onduarp auftreten:

Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhte Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung*, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut.

* Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Amlodipin

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Veränderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Verwirrung

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenerkrankung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwerwiegende Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Onduarp Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onduarp enthält

Die Wirkstoffe sind Telmisartan und Amlodipin. Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Besylat).

Die sonstigen Bestandteile sind hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420).

Wie Onduarp aussieht und Inhalt der Packung

Onduarp 40 mg/5 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten, in die auf der einen Seite der Produktcode „A1“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingeprägt ist.

Onduarp ist in Faltschachteln zu 28 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?
3. Wie ist Onduarp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?

Onduarp Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Calciumkanalblocker bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

Onduarp wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?

Onduarp darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Onduarp auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie in schwerer Form an zu niedrigem Blutdruck leiden (einschließlich Schock);
- wenn Sie wegen einer schweren Herzerkrankung an verringerter Herzleistung leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit Rasilez behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Onduarp mit.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzarmer Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Onduarp einnehmen:

- wenn Sie Rasilez einnehmen, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- wenn Sie Digoxin einnehmen.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Onduarp einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Onduarp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Einnahme von Onduarp zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel

anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines Arzneimittels abubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel, wenn diese gleichzeitig mit Onduarp eingenommen werden:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Renin-Hemmer;
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Johanniskraut;
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Erythromycin (ein Antibiotikum);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Rasilez, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Onduarp abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Onduarp kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken. Alkohol kann darüber hinaus zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Einnahme von Onduarp zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Onduarp einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen Onduarp abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Onduarp einzunehmen. Onduarp wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Onduarp wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Onduarp enthält Sorbitol

Bitte nehmen Sie Onduarp erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onduarp einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Onduarp ist 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tabletten nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Nehmen Sie die Onduarp Tablette ~~erst~~ unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Onduarp zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

Wenn Sie eine größere Menge von Onduarp eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Onduarp jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Onduarp zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch Blutvergiftung genannt - eine schwere Infektion mit entzündlichen Reaktionen des gesamten Körpers), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Onduarp nicht ausgeschlossen werden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Onduarp auftreten:

Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhte Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung*, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut.

* Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Amlodipin

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Veränderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Verwirrung

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenerkrankung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwerwiegende Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Onduarp Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onduarp enthält

Die Wirkstoffe sind Telmisartan und Amlodipin. Jede Tablette enthält 40 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Besylat).

Die sonstigen Bestandteile sind hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420).

Wie Onduarp aussieht und Inhalt der Packung

Onduarp 40 mg/10 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten, in die auf der einen Seite der Produktcode „A2“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingeprägt ist.

Onduarp ist in Faltschachteln zu 28 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?
3. Wie ist Onduarp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?

Onduarp Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Calciumkanalblocker bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

Onduarp wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?

Onduarp darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Onduarp auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie in schwerer Form an zu niedrigem Blutdruck leiden (einschließlich Schock);
- wenn Sie wegen einer schweren Herzerkrankung an verringerter Herzleistung leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit Rasilez behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Onduarp mit.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Onduarp einnehmen:

- wenn Sie Rasilez einnehmen, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- wenn Sie Digoxin einnehmen.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Onduarp einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Onduarp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Einnahme von Onduarp zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel

anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines Arzneimittels abubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel, wenn diese gleichzeitig mit Onduarp eingenommen werden:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Renin-Hemmer;
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Johanniskraut;
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Erythromycin (ein Antibiotikum);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Rasilez, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Onduarp abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Onduarp kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken. Alkohol kann darüber hinaus zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Einnahme von Onduarp zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Onduarp einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen Onduarp abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Onduarp einzunehmen. Onduarp wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Onduarp wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Onduarp enthält Sorbitol

Bitte nehmen Sie Onduarp erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onduarp einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Onduarp ist 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tabletten nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Nehmen Sie die Onduarp Tablette ~~erst~~ unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Onduarp zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

Wenn Sie eine größere Menge von Onduarp eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Onduarp jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Onduarp zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch Blutvergiftung genannt - eine schwere Infektion mit entzündlichen Reaktionen des gesamten Körpers), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Onduarp nicht ausgeschlossen werden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Onduarp auftreten:

Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhte Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung*, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut.

* Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Amlodipin

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Veränderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Verwirrung

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenerkrankung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwerwiegende Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Onduarp Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onduarp enthält

Die Wirkstoffe sind Telmisartan und Amlodipin. Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 5 mg Amlodipin (als Besylat).

Die sonstigen Bestandteile sind hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420).

Wie Onduarp aussieht und Inhalt der Packung

Onduarp 80 mg/5 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten, in die auf der einen Seite der Produktcode „A3“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingeprägt ist.

Onduarp ist in Faltschachteln zu 28 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen sowie in Faltschachteln zu 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten

Telmisartan/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?
3. Wie ist Onduarp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onduarp und wofür wird es angewendet?

Onduarp Tabletten enthalten die Wirkstoffe Telmisartan und Amlodipin. Jeder von ihnen ist bei Bluthochdruck wirksam:

- Telmisartan gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bezeichnet werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die im Körper gebildet wird und die Blutgefäße enger werden lässt. Dies erhöht den Blutdruck. Telmisartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II.
- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Calciumkanalblocker bezeichnet werden. Amlodipin verhindert das Einströmen von Calcium in die Blutgefäßwand und somit die Verengung der Blutgefäße.

Beide Wirkstoffe verhindern die Verengung der Blutgefäße, dadurch entspannen sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

Onduarp wird zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet:

- bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Amlodipin nicht ausreichend eingestellt werden kann;
- bei erwachsenen Patienten, die bereits Telmisartan und Amlodipin als separate Tabletten einnehmen und die aus praktischen Gründen zu einer einzigen Tablette mit denselben Wirkstoffmengen wechseln möchten.

Hoher Blutdruck kann unbehandelt in verschiedenen Organen zu einer Schädigung der Blutgefäße führen. Dies bedeutet, dass die Patienten einem Risiko für schwerwiegende Ereignisse wie Herzinfarkt, Herz- oder Nierenversagen, Schlaganfall oder Erblindung ausgesetzt sind. Da Bluthochdruck vor Eintritt einer Schädigung gewöhnlich keine Symptome verursacht, ist eine regelmäßige Messung des Blutdrucks notwendig, um festzustellen, ob dieser im Normalbereich liegt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onduarp beachten?

Onduarp darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Telmisartan oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen andere Arzneimittel aus der Gruppe der Dihydropyridine sind (bestimmte Calciumkanalblocker);
- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind (es ist jedoch besser, Onduarp auch in der Frühschwangerschaft zu meiden – siehe Abschnitte „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie an schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallengangsobstruktion (Abflussstörung der Gallenflüssigkeit aus der Leber und der Gallenblase) leiden;
- wenn Sie in schwerer Form an zu niedrigem Blutdruck leiden (einschließlich Schock);
- wenn Sie wegen einer schweren Herzerkrankung an verringerter Herzleistung leiden;
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit Rasilez behandelt werden.

Falls eine der vorgenannten Bedingungen bei Ihnen zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt oder Apotheker vor Beginn der Einnahme von Onduarp mit.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Umstände oder Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben:

- Nierenerkrankung oder Nierentransplantation;
- Verengung der zu einer oder beiden Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose);
- Lebererkrankung;
- Herzbeschwerden;
- erhöhte Aldosteronspiegel (dies führt zu Wasser und Salzretention im Körper, einhergehend mit einem Ungleichgewicht von verschiedenen Mineralstoffen im Blut);
- niedriger Blutdruck (Hypotonie), der bei Dehydrierung (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers), Salzverlust infolge einer Diuretikabehandlung („Entwässerungstabletten“), salzreicher Kost, Durchfall oder Erbrechen auftreten kann;
- erhöhte Kaliumspiegel im Blut;
- Diabetes mellitus;
- Verengung der Aorta (Aortenstenose);
- herzbedingte Brustschmerzen auch bei Ruhe oder minimaler Anstrengung (instabile Angina pectoris);
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Onduarp einnehmen:

- wenn Sie Rasilez einnehmen, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- wenn Sie Digoxin einnehmen.

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, dass Sie Onduarp einnehmen, wenn bei Ihnen eine Operation oder eine Narkose erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Onduarp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Einnahme von Onduarp zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen die Dosierung dieser anderen Arzneimittel

anpassen oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Einnahme eines Arzneimittels abubrechen. Dies gilt insbesondere für die nachstehend aufgeführten Arzneimittel, wenn diese gleichzeitig mit Onduarp eingenommen werden:

- Lithiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Depressionen;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen können, wie z. B. kaliumhaltige Salzersatzpräparate, kaliumsparende Diuretika (bestimmte „Entwässerungstabletten“);
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Renin-Hemmer;
- NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen), Heparin, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus) und das Antibiotikum Trimethoprim;
- Rifampicin, Johanniskraut;
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV/AIDS (z. B. Ritonavir) oder Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol);
- Erythromycin (ein Antibiotikum);
- Diltiazem (ein Herzmedikament);
- Simvastatin zur Behandlung eines erhöhten Cholesterinspiegels;
- Rasilez, ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck;
- Digoxin.

Wie bei anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Wirkung von Onduarp abgeschwächt werden, wenn Sie NSAR (nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) oder Kortikosteroide einnehmen.

Onduarp kann die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Baclofen, Amifostin, Neuroleptika oder Antidepressiva) verstärken. Alkohol kann darüber hinaus zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Dies kann bei Ihnen zu einem Schwindelgefühl beim Aufstehen führen.

Einnahme von Onduarp zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3.

Sie sollten weder Grapefruit noch Grapefruitsaft zu sich nehmen, wenn Sie Onduarp einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme könnte bei einigen Patienten zu einem erhöhten Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin führen und die blutdrucksenkende Wirkung von Onduarp verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen üblicherweise empfehlen Onduarp abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und wird Ihnen empfehlen, ein anderes Arzneimittel als Onduarp einzunehmen. Onduarp wird in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da es Ihr Baby bei Anwendung nach dem dritten Schwangerschaftsmonat schwerwiegend schädigen könnte.

Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen. Onduarp wird stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird wahrscheinlich eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen wollen, insbesondere bei Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Personen treten im Rahmen einer Bluthochdruckbehandlung Nebenwirkungen wie Ohnmacht, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl oder Schwindel (Vertigo) auf. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, sollten Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

Onduarp enthält Sorbitol

Bitte nehmen Sie Onduarp erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onduarp einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Onduarp ist 1 x täglich 1 Tablette. Nehmen Sie die Tabletten nach Möglichkeit jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Nehmen Sie die Onduarp Tablette ~~erst~~ unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Sie können Onduarp zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Die Tabletten sollten mit etwas Wasser oder einem anderen nichtalkoholischen Getränk geschluckt werden.

Falls Sie an einer Leberfunktionsstörung leiden, sollte die übliche Tagesdosis 1 Tablette zu 40 mg/5 mg oder 1 Tablette zu 40 mg/10 mg nicht überschreiten.

Wenn Sie eine größere Menge von Onduarp eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt oder Apotheker oder an die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses. Niedriger Blutdruck und schneller Herzschlag können auftreten. Langsamer Herzschlag, Schwindelgefühl, eingeschränkte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen, ausgeprägter und verlängerter niedriger Blutdruck einschließlich Schock und Tod wurden ebenfalls berichtet.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald es Ihnen einfällt, und setzen Sie die Behandlung dann fort wie bisher. Wenn Sie die Tablette an einem Tag vergessen haben einzunehmen, nehmen Sie am nächsten Tag die übliche Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Onduarp abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Onduarp jeden Tag einnehmen, bis Ihr Arzt Ihnen eine andere Anweisung gibt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Onduarp zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sepsis (auch Blutvergiftung genannt - eine schwere Infektion mit entzündlichen Reaktionen des gesamten Körpers), rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem); diese Nebenwirkungen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), jedoch äußerst schwerwiegend. Sie sollten die Einnahme des Arzneimittels abbrechen und unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen. Diese Nebenwirkungen können unbehandelt einen tödlichen Ausgang haben. Das häufigere Auftreten einer Sepsis wurde nur bei Telmisartan beobachtet, kann jedoch auch für Onduarp nicht ausgeschlossen werden.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
Schwindelgefühl, Knöchelschwellung (Ödem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Schläfrigkeit, Migräne, Kopfschmerzen, Kribbeln oder Taubheit in den Händen oder Füßen, Schwindel (Vertigo), langsamer Herzschlag, Herzklopfen (bewusste Wahrnehmung des Herzschlags), niedriger Blutdruck (Hypotonie), Schwindelgefühl beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), Erröten, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Erektionsstörungen, Schwächegefühl, Brustschmerzen, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe (Ödem), erhöhte Leberenzymwerte.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Harnblaseninfektion, Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Schädigung der Nerven in Händen oder Füßen, verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize, Geschmacksstörungen, Zittern, Erbrechen, Zahnfleischschwellung, Beschwerden im Bauchbereich, Mundtrockenheit, Ekzeme (eine Hauterkrankung), Hautrötung, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Harndrang während der Nacht, Unwohlsein, erhöhte Harnsäurewerte im Blut.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den Einzelbestandteilen Telmisartan oder Amlodipin beobachtet und können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Onduarp auftreten:

Telmisartan

Bei Patienten, die mit Telmisartan als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
Harnwegsinfektionen, Infektion der oberen Atemwege (z. B. Halsentzündung, Nebenhöhlenentzündung, allgemeine Erkältungskrankheiten), Mangel an roten Blutkörperchen (Anämie), erhöhte Kaliumspiegel im Blut, Kurzatmigkeit, Blähungen, vermehrtes Schwitzen, Nierenschädigung einschließlich plötzliches Nierenversagen, erhöhter Kreatininspiegel im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):
Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), niedrige Blutzuckerspiegel (bei Patienten mit Diabetes mellitus), Sehstörungen, schneller Herzschlag, Magenbeschwerden, Leberfunktionsstörung*, Nesselsucht (Urtikaria), arzneimittelbedingter Hautausschlag, Sehnenentzündung, grippeähnliche Erkrankung (z. B. Muskelschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl), vermindertes Hämoglobin (ein Bluteiweiß), erhöhte Kreatininphosphokinasewerte im Blut.

* Erfahrungen nach Markteinführung von Telmisartan zeigten, dass die meisten Fälle mit abnormer Leberfunktion/Einschränkung der Leberfunktion bei japanischen Patienten auftraten. Bei japanischen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkung.

Amlodipin

Bei Patienten, die mit Amlodipin als Einzelwirkstoff behandelt wurden, wurden zusätzlich folgende Nebenwirkungen berichtet:

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, Ohrengeräusche, Kurzatmigkeit, Niesen/laufende Nase, Veränderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Haarausfall, ungewöhnliche Neigung zu Blutergüssen und Blutungen (Schädigung der roten Blutkörperchen), Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Störungen bei der Blasenentleerung, erhöhter Harndrang insbesondere während der Nacht, Vergrößerung der männlichen Brust, Schmerzen, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Verwirrung

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), allergische Reaktion (z. B. Hautausschlag, Juckreiz, Atembeschwerden, pfeifende Atmung [Giemen], Schwellung des Gesichts oder niedriger Blutdruck), erhöhter Blutzuckerspiegel, unkontrollierbare zuckende oder ruckartige Bewegungen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Entzündung der Blutgefäße, Bauchspeicheldrüsenerkrankung, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Leberentzündung, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte bei Gelbsucht, rasches Anschwellen der Haut und Schleimhäute (Angioödem), schwerwiegende Hautreaktionen, Nesselsucht (Urtikaria), schwere allergische Reaktionen mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom), erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Onduarp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf den Blisterpackungen angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nehmen Sie die Onduarp Tablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onduarp enthält

Die Wirkstoffe sind Telmisartan und Amlodipin. Jede Tablette enthält 80 mg Telmisartan und 10 mg Amlodipin (als Besylat).

Die sonstigen Bestandteile sind hochdisperses Siliciumdioxid, Brillantblau FCF (E133), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Magnesiumstearat, Maisstärke, Meglumin, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydroxid, Sorbitol (E420).

Wie Onduarp aussieht und Inhalt der Packung

Onduarp 80 mg/10 mg Tabletten sind blau-weiße, ovale, aus zwei Schichten bestehende Tabletten, in die auf der einen Seite der Produktcode „A4“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingeprägt ist.

Onduarp ist in Faltschachteln zu 28 Tabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen sowie in Faltschachteln zu 360 (4 x 90 x 1) Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen