

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 40mg/5mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40mg τελμισαρτάνης και 5mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο περιέχει 168.64 mg σορβιτόλη (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A1 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Onduarp ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αμλοδιπίνη.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Onduarp που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Onduarp είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι Onduarp 80 mg/10 mg, ένα δισκίο ανά ημέρα. Το Onduarp ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Τα δισκία Onduarp 40 mg/5 mg μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Onduap 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Onduap που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως, π.χ. για ενίσχυση της ευκολίας ή της συμμόρφωσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιύλιση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται Onduap σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία το Onduap θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Onduap αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Onduap σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Onduap μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Onduap λαμβάνεται με λίγο υγρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Σοβαρή υπόταση
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση. Επιπροσθέτως όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Το Onduarp θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν το Onduarp χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Onduarp σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση.

Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το Onduarp, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η χρήση τελμισαρτάνης σε συνδυασμό με αλυσκίρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, υπόταση, συγκοπή, υπερκαλιαμία και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευαίσθητα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. με τη χορήγηση τελμισαρτάνης με άλλους αποκλειστές του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) ως εκ τούτου δε συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραξωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Onduap σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη σχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά της επίπτωσης της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούμενα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν Onduap.

Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

Κοινές αλληλεπιδράσεις στο συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου.

Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του Onduap® μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων του Onduap®, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από το αλκοόλ.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

Άλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης με αλκισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Η συγχορήγηση δε συνιστάται

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

Συγχωρήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχωρήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγονάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχωρηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Ραμιπρίλη

Σε μια μελέτη η συγχωρήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC₀₋₂₄ και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Συγχωρήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Διγοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Αναστολείς CYP3A4

Με ταυτόχρονη χρήση με τον αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης αυξήθηκαν κατά 22% και 50% αντίστοιχα. Παρόλ' αυτά, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης σε μεγαλύτερη έκταση από τη διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με αναστολείς CYP3A4. Παρόλ' αυτά, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποδοτέες σε τέτοια αλληλεπίδραση.

Επαγωγείς CYP3A4

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων CYP3A4 (δηλαδή ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε μια χαμηλότερη συγκέντρωση πλάσματος της αμλοδιπίνης.

Γκρέιπφρουτ και χυμός γκρέιπφρουτ

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ με μονή από του στόματος δόση 10 mg αμλοδιπίνης σε 20 υγιείς εθελοντές δεν έδειξε σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμλοδιπίνης. Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης και γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ εξακολουθεί να μη συνιστάται στους ασθενείς καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες υποτασικές επιδράσεις.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Σιμβαστατίνη

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20mg ημερησίως.

Άλλα

Η αμλοδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλδεναφίλη, αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, σιμεθικόνη), σιμετιδίνη, κυκλοσπορίνη, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος. Όταν η αμλοδιπίνη και η σιλδεναφίλη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό, κάθε παράγοντας άσκησε ανεξάρτητα την επίδραση του στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Onduap σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με το Onduap.

Τελμισαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δε δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης και/ή της

αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Onduap de συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Σταθερό Συνδυασμό Δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμλοδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Ομοίως, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος για την αμλοδιπίνη (δείτε παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί για αναστολές των διαύλων ασβεστίου αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση σε προκλινικές και *in vitro* μελέτες. Η κλινική σχέση δεν έχει καθιερωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Onduap έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Onduap έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			κυστίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	υπνηλία, ημικρανία, παραισθησία κεφαλαλγίας	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία	έμετος, υπετροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία, μυικές κράμπες (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα	αίσθημα κακουχίας
Έρευνες		αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Onduar, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Τελμισαρτάνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Όχι συχνές:

Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και
κολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης
κυστίτιδας

Σπάνιες:

Σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας
έκβασης¹

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές:

Αναιμία

Σπάνιες:

Θρομβοπενία, ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:

Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές:

Υπερκαλιαιμία

Σπάνιες:

Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες:

Οπτική διαταραχή

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες:

Ταχυκαρδία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μετεωρισμός

Σπάνιες:

Δυσφορία του στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες:

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή
ήπατος²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές:

Υπεριδρωσία

Σπάνιες:

Αγγειοοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση),
φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό
εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες:

Πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με
τενοντίτιδα)

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές:

Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης
οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες:

Γριπώδης συνδρομή

Έρευνες

Όχι συχνές:

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Σπάνιες:

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος,
μειωμένη αιμοσφαιρίνη

¹: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

²: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Λευκοκυτοπενία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Υπερευαισθησία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες:

Υπεργλυκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές:

Μεταβολή διάθεσης

Σπάνιες:

Σύγχυση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Εξωπυραμидικό σύνδρομο

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές:

Οπτική διαταραχή

Όχι συχνές:

Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες:

Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή
ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μεταβολή των συνηθειών του εντέρου

Πολύ σπάνιες:

Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Πολύ σπάνιες:

Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
(κυρίως συμβατές με χολόσταση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Όχι συχνές:

Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος,
υπεριδρωσία

Πολύ σπάνιες:

Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση,
αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-
Johnson, φωτοευαισθησία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Όχι συχνές:

Διαταραχή ούρησης, πολουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Όχι συχνές:

Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Όχι συχνές:

Άλγος

Έρευνες
Όχι συχνές:

Αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό
βάρος

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: κωδικός ATC: C09DB04

Το Onduarp συνδυάζει δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Onduarp χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβανοντας τους AT₂ και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επανυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ). Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιεσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95 και < 119 mm Hg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Onduap είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Onduap έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των $-21.8/-16.5$ mmHg (40mg /5mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80mg /5mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40mg/ 10mg) και $-26.4/-20.1$ mmHg (80mg /10mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης < 90 mm Hg επιτεύχθηκε στο 71.6%, 74.8%, 82.1%, 85.3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ($\Delta\text{ΑΠ} \geq 100$ mmHg) το 32.7 – 51.8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5mg ($-22.2/-17.2$ mmHg με 40mg /5mg; $-22.5/-19.1$ mmHg με 80mg /5mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1.4% με 40mg /5mg· 0.5% με 80mg / 5mg· 17.6% με αμλοδιπίνη 10mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5mg έλαβαν Onduap (40mg/ 5mg ή 80mg/ 5mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5mg ή 10mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg με 40mg /5mg, 80 mg/ 5mg έναντι $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56.7%, 63.8% με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg έναντι 42%, 56.7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4.4% έναντι 24.9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Onduap (40mg/ 10mg ή 80mg/ 10mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-11.1/-9.2$ mmHg, $-11.3/-9.3$ mmHg με 40mg/ 10mg, 80 mg/ 10mg έναντι $-7.4/-6.5$ mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63.7%, 66.5% με 40mg/ 10mg, 80mg/ 10mg έναντι 51.1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Onduap διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Onduap 40mg/ 10mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Onduap 80mg/ 10mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Onduap στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν

χαμηλή με μόνο το 12.7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμिसαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Onduarp σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1.3% με Onduarp 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg, 8.8% με Onduarp 40mg/ 10mg και 80mg/ 10mg και 18.4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4.4% για το 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg και 24.9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Onduarp ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Onduarp δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμисαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Onduarp σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων (ΣΣΔ)

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Onduarp είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμисαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμисαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμисαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμисαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) της τελμисαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6 %, (δόση 40 mg) έως 19 % (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η τελμисαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5%), κυρίως με την λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι περίπου το 97.5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

Βιομετατροπή

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι < 1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος (Cl_{tot}) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Γραμμικότητα/ Μη-γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η C_{max} και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με C_{max} και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθώς τα μη-κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3.2/0.8, 10/2.5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας азώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/ υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών.

Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε in vitro μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

Αμλοδιπίνη

Οι μη κλινικές μελέτες ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερημένος τοκετός, δύσκολος τοκετός και διαταραγμένη επιβίωση εμβρύου και νεογνού σε υψηλές δόσεις. Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές τη Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m²).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

Κυανό (E133)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Στεατικό μαγνήσιο

Άμυλο αραβοσίτου

Μεγλουμίνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη K25

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Υδροξείδιο του νατρίου

Σορβιτόλη (E420)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 28 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/001 (28 δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία αρχικής άδειας: 24 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 40mg/10mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 40mg τελμισαρτάνης και 10mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο περιέχει 168.64mg σορβιτόλη (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος, διπλής επικάλυψης δισκία χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A2 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Onduarp ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αμλοδιπίνη.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Onduarp που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Onduarp είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι Onduarp 80 mg/10 mg, ένα δισκίο ανά ημέρα. Το Onduarp ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Τα δισκία Onduarp 40 mg/10 mg μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 10 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Onduap 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Onduap που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως, π.χ. για ενίσχυση της ευκολίας ή της συμμόρφωσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή αιμοδιύλιση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται Onduap σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία το Onduap θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Onduap αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Onduap σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Onduap μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Onduap λαμβάνεται με λίγο υγρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Σοβαρή υπόταση
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση. Επιπροσθέτως όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Το Onduap® θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφροαγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν το Onduap® χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Onduap® σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση.

Ενδοαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το Onduap®, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η χρήση τελμισαρτάνης σε συνδυασμό με αλσικιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, υπόταση, συγκοπή, υπερκαλιαιμία και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευαίσθητα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (π.χ. με τη χορήγηση τελμισαρτάνης με άλλους αποκλειστές του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) ως εκ τούτου δε συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμισαρτάνης δε συνιστάται.

Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Onduap σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PEAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη σχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά της επίπτωσης της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμισαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο

τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν Onduarp.

Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

Κοινές αλληλεπιδράσεις στο συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου.

Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του Onduarp μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων του Onduarp, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από το αλκοόλ.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισταρτάνη

Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Ο συνδυασμός τελμισταρτάνης με αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Η συγχορήγηση δε συνιστάται

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης Π όπως η τελμισταρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλοριδία, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγονάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Ραμιπρίλη

Σε μια μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC₀₋₂₄ και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Διοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Αναστολείς CYP3A4

Με ταυτόχρονη χρήση με τον αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης αυξήθηκαν κατά 22% και 50% αντίστοιχα. Παρόλ' αυτά, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης σε μεγαλύτερη έκταση από τη διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με αναστολείς CYP3A4. Παρόλ' αυτά, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποδοτέες σε τέτοια αλληλεπίδραση.

Επαγωγείς CYP3A4

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων CYP3A4 (δηλαδή ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε μια χαμηλότερη συγκέντρωση πλάσματος της αμλοδιπίνης.

Γκρέηπφρουτ και χυμός γκρέηπφρουτ

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέηπφρουτ με μονή από του στόματος δόση 10 mg αμλοδιπίνης σε 20 υγιείς εθελοντές δεν έδειξε σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες

της αμλοδιπίνης. Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης και γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ εξακολουθεί να μη συνιστάται στους ασθενείς καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες υποτασικές επιδράσεις.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Σιμβαστατίνη

Συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20mg ημερησίως.

Άλλα

Η αμλοδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλδεναφίλη, αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, σιμεθικόνη), σιμετιδίνη, κυκλοσπορίνη, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος. Όταν η αμλοδιπίνη και η σιλδεναφίλη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό, κάθε παράγοντας άσκησε ανεξάρτητα την επίδραση του στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Onduarp σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με το Onduarp.

Τελμισαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση για τον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία στον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, oligohydramnion, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δε δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης και/ή της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Onduarp δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Σταθερό Συνδυασμό Δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμλοδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του αρρενος ή του θήλεος.

Ομοίως, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα του αρρενος ή του θήλεος για την αμλοδιπίνη (δείτε παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί για αναστολές των διαύλων ασβεστίου αναστρεψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση σε προκλινικές και *in vitro* μελέτες. Η κλινική σχέση δεν έχει καθιερωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Onduarp έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Onduarp έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			κυστίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	υπνηλία, ημικρανία, παραισθησία κεφαλαλγίας	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακός άλγος, διάρροια, ναυτία	έμετος, υπετροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία, μυικές κράμπες (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα	αίσθημα κακουχίας
Έρευνες		αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Onduar, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Τελμισαρτάνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Όχι συχνές:

Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και
κολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης
κυστίτιδας

Σπάνιες:

Σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας
έκβασης¹

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές:

Αναιμία

Σπάνιες:

Θρομβοπενία, ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:

Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές:

Υπερκαλιαιμία

Σπάνιες:

Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες:

Οπτική διαταραχή

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες:

Ταχυκαρδία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μετεωρισμός

Σπάνιες:

Δυσφορία του στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες:

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή
ήπατος²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές:

Υπεριδρωσία

Σπάνιες:

Αγγειοοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση),
φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό
εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες:

Πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με
τενοντίτιδα)

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές:

Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης
οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες:

Γριπώδης συνδρομή

Έρευνες

Όχι συχνές:

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Σπάνιες:

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος,
μειωμένη αιμοσφαιρίνη

¹: το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός.

²: οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Λευκοκυτοπενία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Υπερευαισθησία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες:

Υπεργλυκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές:

Μεταβολή διάθεσης

Σπάνιες:

Σύγχυση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες:

Εξωπυραμидικό σύνδρομο

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές:

Οπτική διαταραχή

Όχι συχνές:

Εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες:

Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή
ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μεταβολή των συνηθειών του εντέρου

Πολύ σπάνιες:

Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Πολύ σπάνιες:

Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
(κυρίως συμβατές με χολόσταση)

Όχι συχνές:

Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος,
υπεριδρωσία

Πολύ σπάνιες:

Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση,
αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-
Johnson, φωτοευαισθησία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές:

Διαταραχή ούρησης, πολυουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές:

Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές:

Άλγος

Έρευνες

Όχι συχνές:

Αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό
βάρος

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: κωδικός ATC: C09DB04

Το Onduarp συνδυάζει δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Onduarp χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβανοντας τους AT₂ και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επανυξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ). Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς ΜΕΑ σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιεσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95 και < 119 mm Hg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Onduap είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Onduap έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των $-21.8/-16.5$ mmHg (40mg /5mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80mg /5mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40mg/ 10mg) και $-26.4/-20.1$ mmHg (80mg /10mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης < 90 mm Hg επιτεύχθηκε στο 71.6%, 74.8%, 82.1%, 85.3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ($\Delta\text{ΑΠ} \geq 100$ mmHg) το 32.7 – 51.8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5mg ($-22.2/-17.2$ mmHg με 40mg/ 5mg; $-22.5/-19.1$ mmHg με 80mg/ 5mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1.4% με 40mg/ 5mg· 0.5% με 80mg/ 5mg· 17.6% με αμλοδιπίνη 10mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5mg έλαβαν Onduap (40mg/ 5mg ή 80mg/ 5mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5mg ή 10mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg με 40mg/ 5mg, 80 mg/ 5mg έναντι $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56.7%, 63.8% με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg έναντι 42%, 56.7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10mg (4.4% έναντι 24.9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10mg έλαβαν Onduap (40mg/ 10mg ή 80mg/ 10mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-11.1/-9.2$ mmHg, $-11.3/-9.3$ mmHg με 40mg/ 10mg, 80 mg/ 10mg έναντι $-7.4/-6.5$ mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63.7%, 66.5% με 40mg /10mg, 80mg/ 10mg έναντι 51.1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Onduap διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Onduap 40mg/ 10mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Onduap 80mg/ 10mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Onduap στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν

χαμηλή με μόνο το 12.7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμिसαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Onduarp σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1.3% με Onduarp 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg, 8.8% με Onduarp 40mg/ 10mg και 80mg/ 10mg και 18.4% με αμλοδιπίνη 10mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4.4% για το 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg και 24.9% για την αμλοδιπίνη 10mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Onduarp ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο, και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Onduarp δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμисαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Onduarp σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων (ΣΣΔ)

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Onduarp είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμисαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμисαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμисαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμисαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) της τελμисαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6 %, (δόση 40 mg) έως 19 % (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η τελμисαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι περίπου το 97.5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

Βιομετατροπή

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι < 1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος (Cl_{tot}) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Γραμμικότητα/ Μη-γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η C_{max} και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με C_{max} και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθώς τα μη-κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3.2/0.8, 10/2.5 και 40/ 10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφαλείας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/ υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών.

Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε in vitro μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

Αμλοδιπίνη

Οι μη κλινικές μελέτες ασφαλείας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερημένος τοκετός, δύσκολος τοκετός και διαταραγμένη επιβίωση εμβρύου και νεογνού σε υψηλές δόσεις. Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές τη Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m²).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο κolloειδές οξείδιο του πυριτίου
Κυανό (E133)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Στεατικό μαγνήσιο
Άμυλο αραβοσίτου
Μεγλουμίνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη K25
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Υδροξείδιο του νατρίου
Σορβιτόλη (E420)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 28 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/002 (28 δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία αρχικής άδειας: 24 Νοεμβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80mg/5mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80mg τελμισαρτάνης και 5mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο περιέχει 337.28mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά οβάλ, σχήματος διπλής επικάλυψης δισκία, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A3 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Onduarp ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αμλοδιπίνη.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Onduarp που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

4.3 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Onduarp είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι Onduarp 80 mg/10 mg, ένα δισκίο ανά ημέρα, το Onduarp ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Τα δισκία Onduap 80 mg/5 mg μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Onduap 40 mg/5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Onduap 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Onduap που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως, π.χ. για ενίσχυση της ευκολίας ή της συμμόρφωσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιύλιση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται Onduap σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκινη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία το Onduap θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Onduap αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Onduap σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Onduap μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Onduap λαμβάνεται με λίγο υγρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Σοβαρή υπόταση
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση. Επιπροσθέτως όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίωξης της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Το Onduap θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφροαγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν το Onduap χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Onduap σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση.

Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το Onduap, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η χρήση τελμिसαρτάνης σε συνδυασμό με αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, υπόταση, συγκοπή, υπερκαλιαμμία και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευαίσθητα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (π.χ. με τη χορήγηση τελμисαρτάνης με άλλους αποκλειστές του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) ως εκ τούτου δε συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμисαρτάνης δε συνιστάται.

Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Onduarp σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη σχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά της επίπτωσης της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμисαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

Υπερκαλιαμμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαμμία. Η υπερκαλιαμμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα, η υπερκαλιαμμία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμος) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν Onduarp.

Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

Κοινές αλληλεπιδράσεις στο συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου.

Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του Onduarp μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων του Onduarp, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από το αλκοόλ.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Η συγχορήγηση δε συνιστάται

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγονάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Ραμιπρίλη

Σε μια μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC_{0-24} και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Διγοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Αναστολείς CYP3A4

Με ταυτόχρονη χρήση με τον αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης αυξήθηκαν κατά 22% και 50% αντίστοιχα. Παρόλ' αυτά, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης σε μεγαλύτερη έκταση από τη διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με αναστολείς CYP3A4. Παρόλ' αυτά, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποδοτέες σε τέτοια αλληλεπίδραση.

Επαγωγείς CYP3A4

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων CYP3A4 (δηλαδή ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε μια χαμηλότερη συγκέντρωση πλάσματος της αμλοδιπίνης.

Γκρέιπφρουτ και χυμός γκρέιπφρουτ

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ με μονή από του στόματος δόση 10 mg αμλοδιπίνης σε 20 υγιείς εθελοντές δεν έδειξε σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμλοδιπίνης. Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης και γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ εξακολουθεί να μη συνιστάται στους ασθενείς καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες υποτασικές επιδράσεις.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Σιμβαστατίνη

Συγχρόνηση πολλοπλών δόσεων αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20mg ημερησίως.

Άλλα

Η αμλοδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλδεναφίλη, αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, σιμεθικόνη), σιμετιδίνη, κυκλοσπορίνη, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος. Όταν η αμλοδιπίνη και η σιλδεναφίλη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό, κάθε παράγοντας άσκησε ανεξάρτητα την επίδραση του στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Onduarp σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με το Onduarp.

Τελμισαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, oligohydramnion, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης και/ή της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το *Enduap* δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Σταθερό Συνδυασμό Δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμλοδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του αρρενος ή του θήλεος.

Ομοίως, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα του αρρενος ή του θήλεος για την αμλοδιπίνη (δείτε παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί για αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση σε προκλινικές και *in vitro* μελέτες. Η κλινική σχέση δεν έχει καθιερωθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Onduapn έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Onduapn έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $<1/1000$), πολύ σπάνιες ($<1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			κυστίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	υπνηλία, ημικρανία, παραισθησία κεφαλαλγίας	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακός άλγος, διάρροια, ναυτία	έμετος, υπετροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία, μυικές κράμπες (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα	αίσθημα κακουχίας
Έρευνες		αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Ondansetron, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Τελμισαρτάνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Όχι συχνές:

Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και
κολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης
κυστίτιδας
Σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας
έκβασης¹

Σπάνιες:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές:

Αναιμία

Σπάνιες:

Θρομβοπενία, ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:

Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές:

Υπερκαλιμία

Σπάνιες:

Υπογλυκαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες:

Οπτική διαταραχή

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες:

Ταχυκαρδία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μετεωρισμός

Σπάνιες:

Δυσφορία του στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες:

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή
ήπατος²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές:

Υπεριδρωσία

Σπάνιες:

Αγγειοοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση),
φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό
εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Σπάνιες:	Πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Όχι συχνές:	Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Σπάνιες:	Γριπώδης συνδρομή
Έρευνες Όχι συχνές: Σπάνιες:	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη
¹ : το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός. ² : οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.	
<u>Αμλοδιπίνη</u>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Λευκοκυτοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ σπάνιες:	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Σπάνιες:	Μεταβολή διάθεσης Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Εξωπυραμидικό σύνδρομο
Οφθαλμικές διαταραχές Όχι συχνές:	Οπτική διαταραχή
Όχι συχνές:	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές Πολύ σπάνιες:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή

Αγγειακές διαταραχές
Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου
Όχι συχνές:

Δύσπνοια, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Όχι συχνές:
Πολύ σπάνιες:

Μεταβολή των συνηθειών του εντέρου
Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Πολύ σπάνιες:

Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
(κυρίως συμβατές με χολόσταση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Όχι συχνές:

Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες:

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Όχι συχνές:

Διαταραχή όφρησης, πολυουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Όχι συχνές:

Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Όχι συχνές:

Άλγος

Έρευνες
Όχι συχνές:

Αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει.

Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: κωδικός ATC: C09DB04

Το Onduap συνδυάζει δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Onduap χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και ομαλές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT₂ και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επανξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ). Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και

νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95 και < 119 mm Hg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Onduarp είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Onduarp έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των $-21.8/-16.5$ mmHg (40mg /5mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80mg /5mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40mg/ 10mg) και $-26.4/-20.1$ mmHg (80mg /10mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης < 90 mm Hg επιτεύχθηκε στο 71.6%, 74.8%, 82.1%, 85.3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ($\Delta\text{ΑΠ} \geq 100$ mmHg) το 32.7 – 51.8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5mg ($-22.2/-17.2$ mmHg με 40mg /5mg· $-22.5/-19.1$ mmHg με 80mg /5mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οιδήματος (1.4% με 40mg /5mg· 0.5% με 80mg / 5mg· 17.6% με αμλοδιπίνη 10mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5mg έλαβαν Onduarp (40mg/ 5mg ή 80mg/ 5mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5mg ή 10mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg με 40mg /5mg, 80 mg/ 5mg έναντι $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56.7%, 63.8% με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg έναντι 42%, 56.7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οιδήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4.4% έναντι 24.9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Onduarp (40mg/ 10mg ή 80mg/ 10mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-11.1/-9.2$ mmHg, $-11.3/-9.3$ mmHg με 40mg/ 10mg, 80 mg/ 10mg έναντι $-7.4/-6.5$ mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63.7%, 66.5% με 40mg/ 10mg, 80mg/ 10mg έναντι 51.1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Onduarp διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Onduarp 40mg/ 10mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Onduarp 80mg/ 10mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Onduarp στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12.7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο

συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Onduap σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1.3% με Onduap 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg, 8.8% με Onduap 40mg/ 10mg και 80mg/ 10mg και 18.4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4.4% για το 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg και 24.9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Onduap ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Onduap δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Onduap σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων (ΣΣΔ)

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Onduap είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6 %, (δόση 40 mg) έως 19 % (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι περίπου το 97.5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

Βιομετατροπή

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι < 1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος (Cl_{tot}) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διαφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Γραμμικότητα/ Μη-γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η C_{max} και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με C_{max} και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθώς τα μη-κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3.2/0.8, 10/2.5 και 40/10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφαλείας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/ υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε in vitro μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

Αμλοδιπίνη

Οι μη κλινικές μελέτες ασφαλείας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερημένος τοκετός, δύσκολος τοκετός και διαταραγμένη επιβίωση εμβρύου και νεογνού σε υψηλές δόσεις. Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές τη Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m²).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

Κυανό (E133)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Στεατικό μαγνήσιο

Άμυλο αραβοσίτου

Μεγλουμίνη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη K25

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Υδροξείδιο του νατρίου

Σορβιτόλη (E420)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 28 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία αρχικής άδειας: 24 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80mg/10mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80mg τελμισαρτάνης και 10mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο περιέχει 337.28mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Μπλε και λευκά, οβάλ σχήματος διπλής επικάλυψης δισκία, χαραγμένα με τον κωδικό του προϊόντος A4 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες:

Επιπρόσθετη θεραπεία

Το Onduarp ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με αμλοδιπίνη.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ενήλικοι ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν εναλλακτικά να λάβουν δισκία Onduarp που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Onduarp είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι Onduarp 80 mg/10 mg, ένα δισκίο ανά ημέρα, το Onduarp ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένη δράση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπρόσθετη θεραπεία

Τα δισκία Onduarp 80 mg/10 mg μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με Onduarp 40 mg/10 mg ή Onduarp 80 mg/5 mg.

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοδότηση της δόσης με τα συστατικά (δηλαδή αμλοδιπίνη και τελμισαρτάνη) πριν την αλλαγή στο σταθερό συνδυασμό δόσεων. Όταν κρίνεται κλινικά αναγκαίο, άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με το σταθερό συνδυασμό δόσεων μπορεί να λαμβάνεται υπόψη.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν 10 mg αμλοδιπίνης και εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης όπως οίδημα, μπορεί να αλλάξουν σε Onduarp 40 mg/5 mg μια φορά ημερησίως, μειώνοντας τη δόση της αμλοδιπίνης χωρίς να μειώνουν τη συνολική αναμενόμενη αντιυπερτασική απόκριση.

Θεραπεία αντικατάστασης

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία μπορούν αντ' αυτού να λάβουν δισκία Onduarp που περιέχουν τις ίδιες δόσεις συστατικού σε ένα δισκίο μια φορά ημερησίως, π.χ. για ενίσχυση της ευκολίας ή της συμμόρφωσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Περιορισμένη εμπειρία είναι διαθέσιμη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αιμοδιύλιση. Προσοχή συνιστάται όταν χορηγείται Onduarp σε τέτοιους ασθενείς καθώς η αμλοδιπίνη και η τελμισαρτάνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκινη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία το Onduarp θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Για την τελμισαρτάνη η δοσολογία δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Onduarp αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Onduarp σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Onduarp μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται όπως το Onduarp λαμβάνεται με λίγο υγρό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας)
- Σοβαρή υπόταση
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ταυτόχρονη χρήση τελμισαρτάνης με αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή. Ασθενείς με αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων ή ηπατική ανεπάρκεια αναμένεται να έχουν μειωμένη κάθαρση. Επιπροσθέτως όπως με όλους τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ο χρόνος ημίζωσης της αμιλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία και δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Το Onduarp θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας με μονήρη λειτουργικό νεφρό υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν το Onduarp χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Onduarp σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού. Η τελμισαρτάνη και η αμιλοδιπίνη δεν υφίστανται αιμοδιύλιση.

Ενδαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται π.χ. σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν τη χορήγηση της τελμισαρτάνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση με το Onduarp, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η χρήση τελμिसαρτάνης σε συνδυασμό με αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, υπόταση, συγκοπή, υπερκαλιαιμία και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευαίσθητα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (π.χ. με τη χορήγηση τελμисαρτάνης με άλλους αποκλειστές του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης) ως εκ τούτου δε συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση της τελμисαρτάνης δε συνιστάται.

Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική στένωση, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Onduarp σε ασταθή στηθάγχη και κατά τη διάρκεια ή εντός ενός μήνα από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη σχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά της επίπτωσης της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Διαβητικοί ασθενείς σε αγωγή με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία με τελμисαρτάνη. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται κατάλληλη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών όταν ενδείκνυται.

Υπερκαλιαιμία

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να είναι θανατηφόρος στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, και/ή σε ασθενείς με διαμεσολαβούντα γεγονότα.

Πριν ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η σχέση οφέλους/κινδύνου θα πρέπει να εκτιμηθεί.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την υπερκαλιαιμία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και/ή με συμπληρώματα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία είναι υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμος) και τριμεθοπρίμη.
- Συνυπάρχοντα συμβάντα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομυόλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν Onduarp.

Άλλα

Όπως με οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστατικών αυτών των συνδυασμών σταθερής δόσης σε κλινικές μελέτες.

Κοινές αλληλεπιδράσεις στο συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου.

Να ληφθεί υπόψη με ταυτόχρονη χορήγηση

Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης του Onduarp μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να ενισχύουν τις υποτασικές δράσεις όλων των αντιυπερτασικών συμπεριλαμβανομένων του Onduarp, π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά. Επιπρόσθετα, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από το αλκοόλ.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την τελμισαρτάνη

Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Ο συνδυασμός τελμισαρτάνης με αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και δεν συνιστάται σε άλλους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Η συγχορήγηση δε συνιστάται

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II όπως η τελμισαρτάνη, εξασθενούν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερερόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε μια σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν ενδείκνυται η συγχορήγηση λόγω καταγεγραμμένης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου ορού και τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού είναι απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου ορού.

Συγχορήγηση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγονάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Ραμιπρίλη

Σε μια μελέτη η συγχορήγηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε μια αύξηση έως 2.5 φορές στην AUC_{0-24} και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή.

Συγχορήγηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Διγοξίνη

Όταν η τελμισαρτάνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της διγοξίνης (49%) και στην κατώτερη συγκέντρωση (20%). Κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της τελμισαρτάνης, συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα εντός του θεραπευτικού εύρους.

Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Αναστολείς CYP3A4

Με ταυτόχρονη χρήση με τον αναστολέα CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης αυξήθηκαν κατά 22% και 50% αντίστοιχα. Παρόλ' αυτά, η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος της αμλοδιπίνης σε μεγαλύτερη έκταση από τη διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με αναστολείς CYP3A4. Παρόλ' αυτά, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποδοτέες σε τέτοια αλληλεπίδραση.

Επαγωγείς CYP3A4

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων CYP3A4 (δηλαδή ριφαμπικίνη, *Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε μια χαμηλότερη συγκέντρωση πλάσματος της αμλοδιπίνης.

Γκρέιπφρουτ και χυμός γκρέιπφρουτ

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ με μονή από του στόματος δόση 10 mg αμλοδιπίνης σε 20 υγιείς εθελοντές δεν έδειξε σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμλοδιπίνης. Η ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης και γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ εξακολουθεί να μη συνιστάται στους ασθενείς καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες υποτασικές επιδράσεις.

Ταυτόχρονη χρήση που πρέπει να ληφθεί υπόψη

Σιμβαστατίνη

Συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης με σιμβαστατίνη 80mg είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση στην έκθεση στη σιμβαστατίνη έως και 77% σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Ως εκ τούτου, η δόση της σιμβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη θα πρέπει να περιορίζεται σε 20mg ημερησίως.

Άλλα

Η αμλοδιπίνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με διγοξίνη, βαρφαρίνη, ατορβαστατίνη, σιλδεναφίλη, αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, σιμεθικόνη), σιμετιδίνη, κυκλοσπορίνη, αντιβιοτικά και υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος. Όταν η αμλοδιπίνη και η σιλδεναφίλη χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό, κάθε παράγοντας άσκησε ανεξάρτητα την επίδραση του στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Onduarp σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με το Onduarp.

Τελμισαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Μελέτες με τελμισαρτάνη σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν ήταν καταληκτικά. Παρόλ' αυτά, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θεωρηθεί απαραίτητη, η θεραπεία ασθενών που επιδιώκουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο ως προς την ασφάλεια προφίλ για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, και εάν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επάγει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, υπέρηχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου συνιστάται. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Αμλοδιπίνη

Στοιχεία από έναν περιορισμένο αριθμό εκτεθειμένων κυήσεων δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη ή άλλοι ανταγωνιστές υποδοχέων ασβεστίου έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία του βρέφους. Παρόλ' αυτά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Θηλασμός

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τελμισαρτάνης και/ή της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Onduar® δε συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι προτιμητέες, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογνικού ή πρόωρα γεννημένου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Σταθερό Συνδυασμό Δόσεων ή με τα μεμονωμένα συστατικά.

Δεν έχουν διεξαχθεί ξεχωριστές μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή με το συνδυασμό τελμισαρτάνης και αμλοδιπίνης.

Σε προκλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τελμισαρτάνης στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος.

Ομοίως, δεν αναφέρθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος για την αμλοδιπίνη (δείτε παράγραφο 5.3).

Έχουν παρατηρηθεί για αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων οι οποίες μπορεί να εμποδίσουν τη γονιμοποίηση σε προκλινικές και *in vitro* μελέτες. Η κλινική σχέση δεν έχει καθιερωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Onduar® έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή, υπνηλία, ζάλη, ή ίλιγγος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ζάλη και περιφερικό οίδημα. Σοβαρή συγκοπή μπορεί να συμβεί σπάνια (λιγότερη από 1 περίπτωση στους 1.000 ασθενείς).

Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Onduarp έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3.500 ασθενείς, πάνω από 2.500 των οποίων έλαβαν τελμισαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $<1/1000$), πολύ σπάνιες ($<1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			κυστίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	υπνηλία, ημικρανία, παραισθησία κεφαλαλγίας	συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, δυσγευσία, τρόμος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		κοιλιακός άλγος, διάρροια, ναυτία	έμετος, υπετροφία των ούλων, δυσπεψία, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός	έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία, μυικές κράμπες (κράμπες στα κάτω άκρα), μυαλγία	οσφυαλγία, πόνος στα άκρα (πόνος των κάτω άκρων)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			νυκτουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	περιφερικό οίδημα	εξασθένιση, θωρακικό άλγος, κόπωση, οίδημα	αίσθημα κακουχίας
Έρευνες		αυξημένα ηπατικά ένζυμα	αυξημένο ουρικό οξύ αίματος

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά (τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη) μπορεί να αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για το Onduar, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Τελμισαρτάνη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Όχι συχνές:

Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και
κολπίτιδας, ουρολοίμωξη συμπεριλαμβανομένης
κυστίτιδας
Σηψαιμία συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας
έκβασης¹

Σπάνιες:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές:

Αναιμία

Σπάνιες:

Θρομβοπενία, ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:

Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές:

Υπερκαλιμία

Σπάνιες:

Υποκαλιμία (σε διαβητικούς ασθενείς)

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες:

Οπτική διαταραχή

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες:

Ταχυκαρδία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές:

Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές:

Μετεωρισμός

Σπάνιες:

Δυσφορία του στομάχου

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες:

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διαταραχή
ήπατος²

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές:

Υπεριδρωσία

Σπάνιες:

Αγγειοοίδημα (με θανατηφόρο έκβαση),
φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό
εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Σπάνιες:	Πόνος τένοντα (συμπτώματα παρόμοια με τενοντίτιδα)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Όχι συχνές:	Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Σπάνιες:	Γριπώδης συνδρομή
Έρευνες Όχι συχνές: Σπάνιες:	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη
¹ : το συμβάν μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με ένα μηχανισμό που επί του παρόντος δεν είναι γνωστός. ² : οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος / διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.	
<u>Αμλοδιπίνη</u>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Λευκοκυτοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ σπάνιες:	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Σπάνιες:	Μεταβολή διάθεσης Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ σπάνιες:	Εξωπυραμидικό σύνδρομο
Οφθαλμικές διαταραχές Όχι συχνές:	Οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Όχι συχνές:	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές Πολύ σπάνιες:	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή

Αγγειακές διαταραχές
Πολύ σπάνιες:

Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου
Όχι συχνές:

Δύσπνοια, ρινίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος
Όχι συχνές:
Πολύ σπάνιες:

Μεταβολή των συνηθειών του εντέρου
Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Πολύ σπάνιες:

Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
(κυρίως συμβατές με χολόσταση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Όχι συχνές:

Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία
Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες:

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Όχι συχνές:

Διαταραχή όφθης, πολυουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Όχι συχνές:

Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Όχι συχνές:

Άλγος

Έρευνες

Όχι συχνές:

Αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι σύμφωνα με αυξημένες φαρμακολογικές επιδράσεις. Τα πιο εμφανή συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη αναμένονται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία· βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση της κρεατινίνης ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν επίσης αναφερθεί.

Η υπερδοσολογία με αμιλοδιπίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανώς αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σοβαρή και παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί.

Θεραπεία

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ο χειρισμός εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την κατάποση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την επαγωγή έμεσης και/ή την πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας και της τελμισαρτάνης και της αμιλοδιπίνης.

Οι ηλεκτρολύτες του ορού και η κρεατινίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με ανύψωση των άκρων, με γρήγορη χορήγηση υποκατάστασης άλατος και όγκου. Η υποστηρικτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει. Ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ωφέλιμο στην αναστροφή των

επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου. Η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου: κωδικός ATC: C09DB04

Το Onduap συνδυάζει δύο αντιυπερτασικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II, την τελμισαρτάνη, και ένα διυδροπυριδινικό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, την αμλοδιπίνη.

Ο συνδυασμός αυτών των συστατικών έχει μια πρόσθετη αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το κάθε συστατικό χωριστά.

Το Onduap χορηγούμενο μία φορά την ημέρα προκαλεί αποτελεσματικές και σταθερές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλο το θεραπευτικό εύρος κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Τελμισαρτάνη

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτενσίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση συνδέσεώς της στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια για άλλους υποδοχείς, συμπεριλαμβάνοντας τους AT₂ και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτενσίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος ή αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης τη βραδυκίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται να επανξήσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις επαγόμενες από τη βραδυκίνη.

Σε ανθρώπους, μια δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II. Η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δράση αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται σταθερή πέρα των 24 ωρών μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη χορήγηση όπως φάνηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώνεται από το λόγο βάσεως προς κορυφή ο οποίος ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από χορήγηση δόσεων 40 και 80 mg τελμισαρτάνης σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Υπάρχει μια φαινόμενη τάση στη σχέση δόσης με το χρονικό διάστημα αποκατάστασης της τιμής αναφοράς της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ). Σε σχέση με αυτό, τα στοιχεία που αφορούν στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) δεν είναι σταθερά.

Στους ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος στην υποτασική του δράση μένει ακόμα να

καθορισθεί. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ - θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις αντιδραστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε τελμισαρτάνη σε σύγκριση με αυτούς που χορηγήθηκαν αναστολείς MEA σε κλινικές δοκιμές απευθείας σύγκρισης των δύο αντιυπερτασικών θεραπειών.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αναστολέας διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντος ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε μια άμεση μυοχαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μειώσεις στην περιφερική αγγειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο διυδροπυριδίνης όσο και μη-διυδροπυριδίνης. Η αμλοδιπίνη είναι σχετικά αγγειο-εκλεκτική, με μια μεγαλύτερη επίδραση στα κύτταρα του αγγειακού λείου μυός σε σχέση με τα κύτταρα του καρδιακού μυός.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση κατά τη διάρκεια του 24ώρου διαστήματος. Εξαιτίας της βραχείας έναρξης της δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση στη νεφρική αγγειακή αντίσταση και μια αύξηση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην αποτελεσματική ροή του πλάσματος νεφρού, χωρίς αλλαγή στο κλάσμα διήθησης ή πρωτεϊνουρίας.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιεσδήποτε δυσμενείς μεταβολικές δράσεις ή μεταβολές στα λιπίδια πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές βασισμένες σε άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης II-IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση όπως μετρήθηκε από την ανοχή στην άσκηση, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και κλινική συμπτωματολογία.

Μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (PRAISE) σχεδιασμένη για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA που λαμβάνουν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια επακόλουθη, μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III και IV χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα υποδηλωτικής υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, σε σταθερές δόσεις αναστολέων MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτόν τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο,

παράλληλων ομάδων, παραγοντική μελέτη σε 1.461 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95 και < 119 mm Hg), θεραπεία με κάθε συνδυασμό δόσης του Onduarp είχε σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε σύγκριση με τις αντίστοιχες δραστικές ουσίες της μονοθεραπείας.

Το Onduarp έδειξε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των $-21.8/-16.5$ mmHg (40mg /5mg), $-22.1/-18.2$ mmHg (80mg /5mg), $-24.7/-20.2$ mmHg (40mg/ 10mg) και $-26.4/-20.1$ mmHg (80mg /10mg). Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης < 90 mm Hg επιτεύχθηκε στο 71.6%, 74.8%, 82.1%, 85.3% των ασθενών αντίστοιχα. Οι τιμές προσαρμόζονται για την τιμή βάσης και χώρα.

Η πλειοψηφία της αντιυπερτασικής δράσης επιτεύχθηκε μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 1.050 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση ($\Delta\text{ΑΠ} \geq 100$ mmHg) το 32.7 – 51.8% ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε μονοθεραπεία είτε με τελμισαρτάνη είτε με αμλοδιπίνη. Οι παρατηρούμενες μέσες μεταβολές στη συστολική/ διαστολική αρτηριακή πίεση με μια θεραπεία συνδυασμού που περιέχει αμλοδιπίνη 5mg ($-22.2/-17.2$ mmHg με 40mg /5mg· $-22.5/-19.1$ mmHg με 80mg /5mg) ήταν συγκρίσιμες με ή μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με αμλοδιπίνη 10mg ($-21.0/-17.6$ mmHg) και συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά οίδηματος (1.4% με 40mg /5mg· 0.5% με 80mg / 5mg· 17.6% με αμλοδιπίνη 10mg).

Αυτόματη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των 562 ασθενών επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που εμφανίσθηκαν με τις μειώσεις της εντός-κλινικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών.

Σε μια επακόλουθη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 1.097 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 5mg έλαβαν Onduarp (40mg/ 5mg ή 80mg/ 5mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (5mg ή 10mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος και από τις δύο δόσεις μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-13.6/-9.4$ mmHg, $-15.0/-10.6$ mmHg με 40mg /5mg, 80 mg/ 5mg έναντι $-6.2/-5.7$ mmHg, $-11.1/-8.0$ mmHg με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ελέγχου διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες (56.7%, 63.8% με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg έναντι 42%, 56.7% με αμλοδιπίνη 5 mg και 10 mg). Τα ποσοστά οίδηματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα με 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg σε σύγκριση με αμλοδιπίνη 10 mg (4.4% έναντι 24.9%, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, με παράλληλες ομάδες ελέγχου υπό ενεργή αγωγή μελέτη, συνολικά 947 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση που δε ρυθμίστηκαν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg έλαβαν Onduarp (40mg/ 10mg ή 80mg/ 10mg) ή μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη (10 mg). Έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας, κάθε ένας από τους συνδυασμούς ήταν στατιστικώς σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη στη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($-11.1/-9.2$ mmHg, $-11.3/-9.3$ mmHg με 40mg/ 10mg, 80 mg/ 10mg έναντι $-7.4/-6.5$ mmHg με αμλοδιπίνη 10 mg) και επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (63.7%, 66.5% με 40mg/ 10mg, 80mg/ 10mg έναντι 51.1% με αμλοδιπίνη 10 mg).

Σε δύο αντίστοιχες ανοικτές μακροχρόνιες επακόλουθες μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για επιπλέον 6 μήνες η δράση του Onduarp διατηρήθηκε κατά την περίοδο της δοκιμής. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί επαρκώς με Onduarp 40mg/ 10mg είχαν πρόσθετη μείωση αρτηριακής πίεσης με τιτλοποίηση σε Onduarp 80mg/ 10mg.

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με Onduarp στο κλινικό πρόγραμμα μελετών ήταν χαμηλή με μόνο το 12.7% των ασθενών σε θεραπεία να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περιφερικό οίδημα και ζάλη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Οι

ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφαλείας των συστατικών τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Δεν παρατηρήθηκαν νέες ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμβάντα που σχετίζονται με οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα και οίδημα) ήταν σταθερά χαμηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Onduap σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη 10 mg. Στη δοκιμή του παραγοντικού σχεδιασμού τα ποσοστά του οιδήματος ήταν 1.3% με Onduap 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg, 8.8% με Onduap 40mg/ 10mg και 80mg/ 10mg και 18.4% με αμλοδιπίνη 10 mg. Σε ασθενείς που δεν είχαν ρυθμιστεί με αμλοδιπίνη 5 mg τα ποσοστά οιδήματος ήταν 4.4% για το 40mg/ 5mg και 80mg/ 5mg και 24.9% για την αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αντιυπερτασική δράση του Onduap ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο και ήταν παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη.

Το Onduap δεν έχει μελετηθεί σε άλλον πληθυσμό ασθενών πέραν της υπέρτασης. Η τελμισαρτάνη έχει μελετηθεί σε μια μεγάλη μελέτη εκβάσεων σε 25.620 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ONTARGET). Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και καταγεγραμμένη με αγγειογραφία στεφανιαία νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Onduap σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική του σταθερού συνδυασμού δόσεων (ΣΣΔ)

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης του Onduap είναι ισοδύναμα με τη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία παρόλο που η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για την τελμισαρτάνη είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) της τελμισαρτάνης ποικίλλει από περίπου 6 %, (δόση 40 mg) έως 19 % (δόση 160 mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε το telmisartan λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Μετά από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά με μέγιστα επίπεδα στο αίμα 6-12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογισθεί ότι είναι μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (> 99,5%), κυρίως με τη λευκωματίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 500 λίτρα.

Ο όγκος κατανομής της αμλοδιπίνης είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι περίπου το 97.5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

Βιομετατροπή

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης στο γλυκουρονίδιο της μητρικής ουσίας. Δεν έχει εμφανισθεί φαρμακολογική δραστηριότητα του προϊόντος της σύζευξης.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου 90%) από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φαρμακοκινητική πτώση με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) και, σε μικρότερη έκταση, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC), αυξάνονται δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχει απόδειξη κλινικά σχετικής συσσώρευσης τελμισαρτάνης λαμβανόμενης στη συνιστώμενη δόση. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος ήταν υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, χωρίς ανάλογη επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση, η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κυρίως ως αμετάβλητη ουσία. Η αθροιστική νεφρική απέκκριση είναι < 1% της δόσης. Η συνολική κάθαρση του πλάσματος (Cl_{tot}) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) σε σύγκριση με τη ροή του αίματος του ήπατος (περίπου 1.500 ml/min).

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής για την αποβολή περίπου 30 έως 50 ώρες σε συνάρτηση με χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τα επίπεδα πλάσματος στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το δέκα τοις εκατό της αρχικής αμλοδιπίνης και 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Γραμμικότητα/ Μη-γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC για την τελμισαρτάνη δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των δόσεων και των επιπέδων πλάσματος. Η C_{max} και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνονται δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40mg.

Η αμλοδιπίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω των 18 ετών)

Δεν είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Φύλο

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της τελμισαρτάνης, με C_{max} και AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της αμλοδιπίνης είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένα και νεότερα άτομα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση αμλοδιπίνης έχει τάση να φθίνει με επακόλουθες αυξήσεις στην AUC και στο χρόνο ημίσειας ζωής για αποβολή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων πλάσματος της τελμισαρτάνης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υφίστανται αιμοκάθαρση. Η τελμισαρτάνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έδειξαν μια αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της τελμισαρτάνης δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με επακόλουθη αύξηση περίπου 40-60% στην AUC.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καθώς τα μη-κλινικά προφίλ τοξικότητας της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης δεν αλληλεπικαλύπτονται, δεν αναμενόταν επιδείνωση της τοξικότητας για το συνδυασμό. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια υποχρόνια (13 εβδομάδων) μελέτη τοξικολογίας σε αρουραίους, στους οποίους τα επίπεδα των δόσεων 3.2/ 0.8, 10/ 2.5 και 40/ 10 mg/kg της τελμισαρτάνης και της αμλοδιπίνης εξετάστηκαν.

Παρακάτω αναφέρονται προκλινικά δεδομένα για τα συστατικά του σταθερού συνδυασμού δόσεων.

Τελμισαρτάνη

Σε προκλινικές μελέτες ασφαλείας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της σειράς των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση της ουρίας αζώτου αίματος και της κρεατινίνης), καθώς και αυξημένο κάλιο ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν διάταση και ατροφία των νεφρικών σωληναρίων. Επίσης διαπιστώθηκε σε αρουραίους και σκύλους βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή). Αυτές οι φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, προλήφθηκαν με από του στόματος αλατούχα συμπληρώματα. Σε αμφότερα τα είδη, παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/ υπερπλασία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές, επίσης φαινόμενο «κλάσης» των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Δεν παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, ωστόσο σε τοξικά επίπεδα δόσης της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκε επίδραση στη μεταγενετική ανάπτυξη του απόγονου όπως χαμηλό βάρος σώματος και καθυστερημένο άνοιγμα οφθαλμών. Δεν υπήρχαν στοιχεία μεταλλαξιογένεσης και σχετική κλαστογόνος δραστηριότητα σε *in vitro* μελέτες και δεν υπήρχαν στοιχεία καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

Αμλοδιπίνη

Οι μη κλινικές μελέτες ασφαλείας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν καθυστερημένος τοκετός, δύσκολος τοκετός και διαταραγμένη επιβίωση εμβρύου και νεογνού σε υψηλές δόσεις. Δεν υπήρχε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν από του στόματος μηλεϊνική αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις έως 10 mg αμλοδιπίνης/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές τη Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση των 10 mg/ημέρα σε μια βάση των mg/m²).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο κolloειδές οξείδιο του πυριτίου
Κυανό (E133)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Στεατικό μαγνήσιο
Άμυλο αραβοσίτου
Μεγλουμίνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη K25
Προξελατινοποιημένο άμυλο
Υδροξείδιο του νατρίου
Σορβιτόλη (E420)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Αφαιρέστε τα δισκία από την κυψέλη μόνο αμέσως πριν τη λήψη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε μια συσκευασία που περιέχει 28 δισκία ή διάτρητες μιας μονάδας δόσης κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου (PA/Al/PVC/Al) σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 360 (4 συσκευασίες των 90 x 1) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/005 (28 δισκία)

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία αρχικής άδειας: 24 Νοεμβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ - 40 mg/5 mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Onduarp 40 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/001 (28 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Onduarp 40 mg/5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister των 7 δισκίων - 40 mg/5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 40 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ - 40 mg/10 mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Onduarp 40 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/002 (28 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Onduarp 40 mg/10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister των 7 δισκίων - 40 mg/10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 40 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ - 80 mg/5 mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/003 (28 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 80 mg/5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας που αποτελείται από 4 συσκευασίες, κάθε μία από τις οποίες περιέχει 90 x 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 80 mg/5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 5 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία που αποτελείται από 4 συσκευασίες, κάθε μία από τις οποίες περιέχει 90 x 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΦΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister των 7 δισκίων - 80 mg/5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων - 80 mg/5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ - 80mg/10mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/729/005 (28 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX - 80 mg/10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη και 10 mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας που αποτελείται από 4 συσκευασίες, κάθε μία από τις οποίες περιέχει 90 x 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Onduarp 80 mg/10 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 360 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 x 1 ΔΙΣΚΙΩΝ) ΣΕ ΔΕΣΜΗ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX - 80 mg/10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 80mg τελμισαρτάνη και 10mg αμλοδιπίνη (ως amlodipine besilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία που αποτελείται από 4 συσκευασίες, κάθε μία από τις οποίες περιέχει 90 x 1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Χρήση από του στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Onduarp 80 mg/10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister των 7 δισκίων - 80 mg/10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister μιας μονάδας δόσης των 10 δισκίων - 80 mg/10 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
τελμισαρτάνη/αμλοδιπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Onduarp 40 mg/5 mg δισκία
Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onduarp
- 3 Πώς να πάρετε το Onduarp
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Onduarp
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Onduarp περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.

- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

Το Onduarp χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ' αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Onduarp

Μην πάρετε το Onduarp

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τελμισαρτάνη ή την αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Onduarp στην αρχή της κύησης – δείτε τις παραγράφους «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν πάσχετε από σοβαρά χαμηλή αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)
- εάν πάσχετε από χαμηλή καρδιακή παροχή εξαιτίας ενός σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με Rasilez.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Onduarp.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρική αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθία στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Onduarp:

- εάν λαμβάνετε Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- εάν λαμβάνετε διγοξίνη.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας ότι λαμβάνετε Onduarp.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Onduarp σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Onduarp

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των

άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο και λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Onduarp:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»)
- Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, αναστολείς ρενίνης
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη
- Ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- Ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά)
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Onduarp μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Onduarp μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά). Επιπλέον, η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί με αλκοόλ. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Το Onduarp με τροφές και ποτά

Δείτε την παράγραφο 3.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και τα γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Onduarp. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Onduarp.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Onduarp προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Onduarp. Το Onduarp δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Onduarp δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογόννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν τη λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Onduarp περιέχει σορβιτόλη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Onduarp

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Onduarp με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Onduarp από την κανονική

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Onduarp

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο κάποια ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Onduarp

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Onduarp κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Onduarp είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση:

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση με φλεγμονώδη απάντηση σε όλο το σώμα), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Onduarp.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):
Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμήγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (αφύπνιση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξωση, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):
Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, αϋπνία, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γεύση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Onduarp:

Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σηψαιμία (συχνά αποκαλούμενη ως «δηλητηρίαση αίματος», η οποία είναι μια σοβαρή λοίμωξη με ολική φλεγμονώδη απόκριση του σώματος που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο), αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς) διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία*, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (αγγειοοίδημα με θανατηφόρο έκβαση), εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

* Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχανιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σύγχυση.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανάκλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Onduarp

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Θα πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης, αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onduarp

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη.
Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως besylate).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420).

Εμφάνιση του Onduarp και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Onduarp 40 mg/ 5 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις, στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A1 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

Το Onduarp διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 28 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/ αλουμινίου.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Onduarp 40 mg/10 mg δισκία
Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onduarp
- 3 Πώς να πάρετε το Onduarp
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Onduarp
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Onduarp περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.

- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

Το Onduarp χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ' αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Onduarp

Μην πάρετε το Onduarp

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τελμισαρτάνη ή την αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Onduarp στην αρχή της κύησης – δείτε τις παραγράφους «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις και «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν πάσχετε από σοβαρά χαμηλή αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)
- εάν πάσχετε από χαμηλή καρδιακή παροχή εξαιτίας ενός σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με Rasilez.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Onduarp.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρική αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), διαίτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Onduarp:

- εάν λαμβάνετε Rasilez ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- εάν λαμβάνετε διγοξίνη.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας ότι λαμβάνετε Onduarp.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Onduarp σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Onduarp

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο και λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Onduarp:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που

περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»)

- Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, αναστολείς ρενίνης
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη
- Ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- Ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά)
- Συμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Onduarp μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Onduarp μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά). Επιπλέον, η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί με αλκοόλ. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Το Onduarp με τροφές και ποτά

Δείτε την παράγραφο 3.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Onduarp. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνης σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Onduarp.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Onduarp προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Onduarp. Το Onduarp δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Onduarp δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν τη λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε

αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Onduarp περιέχει σορβιτόλη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Onduarp

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Onduarp με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Onduarp από την κανονική

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Onduarp

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο κάποια ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Onduarp

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Onduarp κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Onduarp είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση:

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση με φλεγμονώδη απάντηση σε όλο το σώμα), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί για το Onduarp.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):
Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμήγκιασμα ή αιμωδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (αφύπνιση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξωση, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):
Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, αϋπνία, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γεύση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Onduarp:

Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σηψαιμία (συχνά αποκαλούμενη ως «δηλητηρίαση αίματος», η οποία είναι μια σοβαρή λοίμωξη με ολική φλεγμονώδη απόκριση του σώματος που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο), αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία*, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (αγγειοοίδημα με θανατηφόρο έκβαση), εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριπώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

* Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαχάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σύγχυση.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανάκλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Onduarp

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Θα πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης, αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onduarp

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως besylate).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420).

Εμφάνιση του Onduarp και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Onduarp 40 mg/ 10 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A2 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

Το Onduarp διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 28 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/ αλουμινίου.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Onduarp 80 mg/5 mg δισκία
Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onduarp
- 3 Πώς να πάρετε το Onduarp
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Onduarp
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Onduarp περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.

- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

Το Onduarp χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ' αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Onduarp

Μην πάρετε το Onduarp

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τελμισαρτάνη ή την αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Tywnsta στην αρχή της κύησης – δείτε τις παραγράφους «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν πάσχετε από σοβαρά χαμηλή αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)
- εάν πάσχετε από χαμηλή καρδιακή παροχή εξαιτίας ενός σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με Rasilez.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Onduarp.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρική αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δίαιτα χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθής στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Onduarp:

- εάν λαμβάνετε Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- εάν λαμβάνετε διγοξίνη.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας ότι λαμβάνετε Onduarp.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Onduarp σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Onduarp

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των

άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο και λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Onduarp:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»)
- Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, αναστολείς ρενίνης
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη
- Ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- Ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά)
- Σιμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Onduarp μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Onduarp μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά). Επιπλέον, η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί με αλκοόλ. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Το Onduarp με τροφές και ποτά

Δείτε την παράγραφο 3.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και τα γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Onduarp. Αυτό οφείλεται στο ότι τα γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Onduarp.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Onduarp προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Onduarp. Το Onduarp δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Onduarp δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογόννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν τη λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Onduarp περιέχει σορβιτόλη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Onduarp

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Onduarp με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Onduarp από την κανονική

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Onduarp

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο κάποια ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Onduarp

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Onduarp κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Onduarp είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση:

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση με φλεγμονώδη απάντηση σε όλο το σώμα), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Onduarp.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):
Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμήγκιασμα ή αιμοδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (αφύπνιση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξαψη, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):
Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, αϋπνία, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γεύση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Onduarp:

Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σηψαιμία (συχνά αποκαλούμενη ως «δηλητηρίαση αίματος», η οποία είναι μια σοβαρή λοίμωξη με ολική φλεγμονώδη απόκριση του σώματος που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο), αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία*, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (αγγειοοίδημα με θανατηφόρο έκβαση), εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

* Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαγάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σύγχυση.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανάκλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδες πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Onduarp

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Θα πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης, αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onduarp

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως besylate).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420).

Εμφάνιση του Onduarp και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Onduarp 80 mg/ 5 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A3 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

Το Onduarp διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 28 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/ αλουμινίου και σε μία συσκευασία που περιέχει 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/ αλουμινίου.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Onduarp 80 mg/10 mg δισκία
Τελμισαρτάνη/Αμλοδιπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Onduarp
- 3 Πώς να πάρετε το Onduarp
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Onduarp
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Onduarp και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Onduarp περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής σας πίεσης:

- Η τελμισαρτάνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II». Η αγγειοτενσίνη II είναι μια ουσία παραγόμενη στο σώμα, η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων, κατά συνέπεια αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Η τελμισαρτάνη δρα εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II.

- Η αμλοδιπίνη ανήκει σε μια ομάδα ουσιών που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η αμλοδιπίνη εμποδίζει τη μετακίνηση του ασβεστίου στο τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου, πράγμα το οποίο εμποδίζει τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων.

Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο αυτές δραστικές ουσίες συνεργάζονται με σκοπό να βοηθήσουν τη διακοπή της στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Ως αποτέλεσμα, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.

Το Onduarp χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης

- σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δε ρυθμίζεται επαρκώς με την αμλοδιπίνη
- σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τελμισαρτάνη και αμλοδιπίνη από ξεχωριστά δισκία και οι οποίοι επιθυμούν να λαμβάνουν αντ' αυτού τις ίδιες δόσεις σε ένα δισκίο για διευκόλυνση.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν δε θεραπευθεί, μπορεί να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία σε διάφορα όργανα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς σε κίνδυνο σοβαρών συμβάντων όπως καρδιακή προσβολή, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τύφλωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συνήθως δεν έχει συμπτώματα προτού δημιουργηθούν οι βλάβες. Οπότε, είναι σημαντική η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διαπιστώνεται εάν είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Onduarp

Μην πάρετε το Onduarp

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τελμισαρτάνη ή την αμλοδιπίνη ή σε

- οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα φάρμακα του τύπου της διυδροπυριδίνης (ένας τύπος αναστολέα διαύλων ασβεστίου)
- εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες. (Είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγεται το Onduarp στην αρχή της κύησης – δείτε τις παραγράφους «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Κύηση»)
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ σας ή απόφραξη των χοληφόρων (προβλήματα με τη ροή της χολής από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη)
- εάν πάσχετε από σοβαρά χαμηλή αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας)
- εάν πάσχετε από χαμηλή καρδιακή παροχή εξαιτίας ενός σοβαρού καρδιακού προβλήματος.
- εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με Rasilez.

Αν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, να ειδοποιήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να λάβετε το Onduarp.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν πάσχετε ή εάν είχατε ποτέ εμφανίσει κάποια από τις ακόλουθες καταστάσεις ή νόσους:

- Νεφρική νόσο ή μεταμόσχευση νεφρού
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων σε έναν ή και στους δύο νεφρούς (στένωση νεφρική αρτηρίας)
- Ηπατική νόσο
- Καρδιακό πρόβλημα
- Υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (τα οποία οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στο σώμα σε συνδυασμό με διαταραχή της ισορροπίας διαφόρων ιχνοστοιχείων του αίματος)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), πιθανόν να συμβεί εάν έχετε αφυδατωθεί (εκτεταμένη απώλεια υγρών του σώματος) ή έχετε έλλειψη άλατος λόγω διουρητικής αγωγής («φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»), δώστε χαμηλή σε άλατα, διάρροια ή έμετος
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας
- Διαβήτη
- Στένωση της αορτής
- Θωρακικό άλγος σχετιζόμενο με την καρδιά ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας ή με ελάχιστη προσπάθεια (ασταθή στηθάγχη)
- Καρδιακή προσβολή μέσα στις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Onduarp:

- εάν λαμβάνετε Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- εάν λαμβάνετε διγοξίνη.

Σε περίπτωση χειρουργείου ή αναισθησίας, θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας ότι λαμβάνετε Onduarp.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Onduarp σε παιδιά και εφήβους έως την ηλικία των 18 ετών δε συνιστάται.

Άλλα φάρμακα και Onduarp

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί να διακόψετε τη λήψη ενός από τα φάρμακα. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο και λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Onduarp:

- Φάρμακα που περιέχουν λίθιο και χρησιμοποιούνται για την αγωγή κάποιων μορφών κατάθλιψης
- Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα όπως υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά (συγκεκριμένα «φάρμακα που προκαλούν αυξημένη ποσότητα ούρων»)
- Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II, αναστολείς ρενίνης
- ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και το αντιβιοτικό τριμεθοπρίμη
- Ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV/AIDS (π.χ. ριτοναβίρη) ή για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- Ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Διλτιαζέμη (φάρμακο για την καρδιά)
- Συμβαστατίνη για τη θεραπεία των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης.
- Rasilez, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- Διγοξίνη.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δράση του Onduarp μπορεί να μειωθεί όταν λαμβάνετε ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ιβουπροφαίνη) ή κορτικοστεροειδή.

Το Onduarp μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή φαρμάκων με δυνατότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βακλοφαίνη, αμιφοστίνη, νευροληπτικά ή αντικαταθλιπτικά). Επιπλέον, η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να επιδεινωθεί με αλκοόλ. Αυτό μπορεί να σας εμφανισθεί με τη μορφή ζάλης κατά την έγερση.

Το Onduarp με τροφές και ποτά

Δείτε την παράγραφο 3.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ και το γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να καταναλώνονται όταν παίρνετε Onduarp. Αυτό οφείλεται στο ότι το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα του δραστικού συστατικού αμλοδιπίνη σε ορισμένους ασθενείς και μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του Onduarp.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Κανονικά, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Onduarp προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι κυοφορείτε και θα σας συμβουλεύσει να λάβετε άλλο φάρμακο αντί του Onduarp. Το Onduarp δε συνιστάται στην αρχή της κύησης και δε θα πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος πάνω από 3 μήνες, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο βρέφος σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό. Το Onduarp δε συνιστάται σε μητέρες οι οποίες θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει εναλλακτική θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το βρέφος σας είναι νεογόννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν τη λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως απώλεια των αισθήσεων, υπνηλία, ζάλη ή αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος) κατά τη διάρκεια θεραπείας για υπέρταση. Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Onduarp περιέχει σορβιτόλη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Onduarp

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα. Προσπαθήστε να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης αμέσως πριν τη λήψη.

Μπορείτε να λαμβάνετε το Onduarp με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με νερό ή άλλο μη αλκοολούχο ποτό.

Εάν το ήπαρ σας δε λειτουργεί σωστά, η συνήθης δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δισκίο των 40 mg/5 mg ή ένα δισκίο των 40 mg/10 mg την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Onduarp από την κανονική

Εάν τυχαία λάβετε μεγάλο αριθμό δισκίων, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό, ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου σε σας. Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχύ καρδιακό ρυθμό. Έχουν επίσης παρατηρηθεί βραδύς καρδιακός ρυθμός, ζάλη, μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, μεγάλης έντασης και διάρκειας χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας και θάνατος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Onduarp

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, λάβετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε όπως προηγουμένως. Αν δεν πάρετε το δισκίο κάποια ημέρα, πάρτε την κανονική δόση την επόμενη ημέρα. **Μην** πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Onduarp

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Onduarp κάθε μέρα μέχρι ο γιατρός σας πει διαφορετικά. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Onduarp είναι πολύ δυνατή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειάζονται άμεση ιατρική παρακολούθηση:

Θα πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

Σήψη (συχνά αποκαλούμενη «δηλητηρίαση αίματος», είναι μια σοβαρή μόλυνση με φλεγμονώδη απάντηση σε όλο το σώμα), ταχεία διόγκωση του δέρματος και των βλεννογόνων (αγγειοοίδημα)· αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) αλλά είναι εξαιρετικά σοβαρές και οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη του φαρμάκου και να επισκεφθούν τον γιατρό τους αμέσως. Εάν αυτές οι επιδράσεις δεν αντιμετωπιστούν, μπορεί να έχουν μοιραία έκβαση. Αυξημένη εμφάνιση σήψης έχει παρατηρηθεί μόνο με την τελμισαρτάνη, παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί για το Onduarp.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):
Ζάλη, διόγκωση αστραγάλου (οίδημα)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Υπνηλία, ημικρανία, πονοκέφαλος, μυρμήγκιασμα ή αιμοδία των χεριών ή των ποδιών, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), χαμηλός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών (αφύπνιση του καρδιακού ρυθμού σας), χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), ζάλη κατά την έγερση (ορθοστατική υπόταση), έξωση, βήχας, πόνος στο στομάχι (κοιλιακό άλγος), διάρροια, αίσθημα ασθενείας (ναυτία), κνησμός, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, ανικανότητα απόκτησης στύσης, αδυναμία, θωρακικός πόνος, κόπωση, οίδημα, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):
Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, αίσθημα θλίψης (κατάθλιψη), αίσθημα ανησυχίας, αϋπνία, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων στα χέρια και τα πόδια, μειωμένη αίσθηση αφής, διαταραχές στη γεύση, τρόμος, έμετος, διόγκωση ούλων, κοιλιακή δυσφορία, ξηροστομία, έκζεμα (μια διαταραχή του δέρματος), ερυθρότητα δέρματος, εξάνθημα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρου, αυξημένη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας), αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τα συστατικά τελμισαρτάνη ή αμλοδιπίνη και μπορεί να συμβούν επίσης με το Onduarp:

Τελμισαρτάνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο τελμισαρτάνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):
Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πονόλαιμος, φλεγμονώδεις κόλποι, κοινό κρυολόγημα), ανεπάρκεια σε ερυθροκύτταρα (αναιμία), υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, λαχάνιασμα, μετεωρισμός, αυξημένη εφίδρωση, βλάβη νεφρών συμπεριλαμβανομένης ξαφνικής ανικανότητας λειτουργίας των νεφρών, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σηψαιμία (συχνά αποκαλούμενη ως «δηλητηρίαση αίματος», η οποία είναι μια σοβαρή λοίμωξη με ολική φλεγμονώδη απόκριση του σώματος που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο), αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), χαμηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος (σε διαβητικούς ασθενείς), διαταραγμένη όραση, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, διαταραχές στομάχου, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία*, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο (αγγειοοίδημα με θανατηφόρο έκβαση), εξάνθημα (κνίδωση), φαρμακευτικό εξάνθημα, φλεγμονή των τενόντων, γριππώδης συνδρομή (για παράδειγμα μυϊκό άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη του αίματος), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης φωσφοκινάσης στο αίμα.

* Οι περισσότερες περιπτώσεις μη φυσιολογικής λειτουργίας ήπατος και διαταραχής ήπατος από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία της τελμισαρτάνης παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες ασθενείς. Οι Ιάπωνες ασθενείς είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αμλοδιπίνη

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο αμλοδιπίνη οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

Μεταβολές διάθεσης, διαταραγμένη όραση, κωδωνισμός στα αυτιά, λαγάνιασμα, φτάρνισμα/καταρροή, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, απώλεια μαλλιών, ασυνήθιστοι μώλωπες και αιμορραγία (βλάβη ερυθροκυττάρων), αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, δυσκολία αποβολής ούρων, αυξημένη ανάγκη διούρησης ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, αύξηση μεγέθους ανδρικών μαστών, πόνος, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

Σύγχυση.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), αλλεργική αντίδραση (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, δυσκολία αναπνοής, συριγμός, οίδημα του προσώπου ή χαμηλή αρτηριακή πίεση), περίσσεια σακχάρων στο αίμα, μη ελεγχόμενες καταστάσεις δεσμιδώσεων ή αντανάκλαστικών κινήσεων, καρδιακή προσβολή, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, φλεγμονώδης πάγκρεας, φλεγμονή του κοιλιακού τοιχώματος (γαστρίτιδα), ηπατική φλεγμονή, κιτρινισμός του δέρματος (ίκτερος), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων με ίκτερο, ταχύ οίδημα δέρματος και βλεννογόνων (αγγειοοίδημα), σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με φλυκταινώδη εξανθήματα του δέρματος και των βλεννογόνων μεμβρανών (αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson), αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Onduarp

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Θα πρέπει να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Αφαιρέστε το δισκίο Onduarp από τη συσκευασία κυψέλης, αμέσως πριν τη λήψη.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onduarp

- Οι δραστικές ουσίες είναι η τελμισαρτάνη και η αμλοδιπίνη.
Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως besylate).
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, κυανό (E133), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, μεγλουμίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη K25, προζελατινοποιημένο άμυλο, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420).

Εμφάνιση του Onduarp και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Onduarp 80 mg/ 10 mg είναι μπλε και άσπρα, ωοειδούς σχήματος με δύο στρώσεις στα οποία είναι χαραγμένος ο κωδικός του προϊόντος A4 και το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

Το Onduarp διατίθεται σε μία συσκευασία που περιέχει 28 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/ αλουμινίου και σε μία συσκευασία που περιέχει 360 (4 x 90 x 1) δισκία σε διάτρητα κυψέλες μονής δόσης αλουμινίου/ αλουμινίου.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ