

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 40 mg/5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 40 mg e amlodipina 5 mg (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice del prodotto A1 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Terapia add on

Onduarp è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Onduarp compresse è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa al giorno di Onduarp 80 mg/10 mg. Onduarp è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Onduarp 40 mg/5 mg compresse può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con 5 mg di amlodipina in monoterapia.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio dalla monoterapia alla associazione fissa.

Pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Onduarp 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono al contrario assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno, ad esempio per aumentare la facilità di assunzione o la compliance.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'esperienza è limitata nei pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza Onduarp in tali pazienti poiché amlodipina e telmisartan non sono dializzabili (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata Onduarp deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Onduarp è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onduarp nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onduarp può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Onduarp con del liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e insufficienza epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogenico)
- Grave ipotensione
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento

antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance. Inoltre, come per tutti i calcio-antagonisti, l'emivita dell'amlodipina è prolungata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Onduarp deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Onduarp è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Onduarp in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Telmisartan e amlodipina non sono dializzabili.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di Onduarp si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'uso di telmisartan in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di Onduarp nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto del miocardio.

Insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA III e IV ad eziologia non ischemica, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio, e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Onduarp.

Altro

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiomiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di Onduarp può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso Onduarp, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni relative al telmisartan

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Interazioni relative all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

Con l'uso concomitante degli inibitori del CYP3A4, eritromicina nei pazienti giovani e diltiazem nei pazienti anziani, la concentrazione plasmatica di amlodipina è aumentata del 22 % e del 50 % rispettivamente. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati è incerta. Non può essere esclusa la possibilità che inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare la concentrazione plasmatica di amlodipina anche più del diltiazem. Amlodipina deve essere utilizzata con cautela insieme agli inibitori del CYP3A4. Tuttavia, non è stato riportato nessun evento avverso attribuibile a tale interazione.

Induttori del CYP3A4

Non sono disponibili dati relativi all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso contemporaneo di induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, *Hypericum perforatum*) può condurre ad una concentrazione plasmatica ridotta di amlodipina.

Pompelmo e succo di pompelmo

L'assunzione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo con una dose orale singola di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani non ha mostrato un effetto significativo sulle proprietà farmacocinetiche dell'amlodipina. L'uso concomitante di amlodipina e pompelmo o succo di pompelmo è tuttora non raccomandato poiché in alcuni casi la biodisponibilità dell'amlodipina può aumentare con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

Altri

L'amlodipina è stata somministrata in modo sicuro con digossina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicinali antiacidi (idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, ciclosporina, antibiotici e medicinali ipoglicemizzanti orali. Quando amlodipina e sildenafil sono stati usati in associazione, ciascun agente ha esercitato in maniera indipendente il proprio effetto ipotensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Onduarp in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Onduarp.

Telmisartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte non evidenziano che amlodipina o altri calcio-antagonisti esercitino effetti dannosi sulla salute del feto. Tuttavia vi può essere un rischio di prolungamento della durata del parto.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan e/o amlodipina durante l'allattamento, Onduarp non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile. Analogamente non sono stati riportati effetti sulla fertilità maschile e femminile per amlodipina (vedere paragrafo 5.3).

In studi preclinici ed *in vitro* condotti con bloccanti dei canali del calcio, sono state osservate alterazioni biochimiche reversibili a carico della sezione apicale degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione. Non è stata stabilita alcuna rilevanza clinica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onduarp ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare reazioni avverse quali sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

La sicurezza e la tollerabilità di Onduarp è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3500 pazienti, più di 2500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			cistite
Disturbi psichiatrici			depressione, ansietà, insonnia
Patologie del sistema nervoso	capogiro	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremori
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini	
Patologie cardiache		bradicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, diarrea, nausea	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito	eczema, eritema, rash cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia	dolore alla schiena, dolore alle estremità (dolore alla gamba)
Patologie renali e urinarie			notturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico	astenia, dolore toracico, senso di affaticamento, edema	malessere
Esami diagnostici		aumento degli enzimi epatici	aumento di acido urico ematico

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Onduar, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

Telmisartan

Infezioni ed infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite, infezioni del tratto urinario inclusa cistite
Raro:	Sepsi anche con esito fatale ¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Trombocitopenia, eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Raro:	Ipersensibilità, reazione anafilattica
-------	--

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:	Iperkaliemia
Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie dell'occhio

Raro:	Disturbi della vista
-------	----------------------

Patologie cardiache

Raro:	Tachicardia
-------	-------------

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:	Dispnea
-------------	---------

Patologie gastrointestinali

Non comune:	Flatulenza
Raro:	Disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Raro:	Funzionalità epatica alterata, disturbo epatico ²
-------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Iperidrosi
Raro:	Angioedema (con esito fatale), eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro:	Dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
-------	---

Patologie renali e urinarie

Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
-------------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro:	Malattia simil-influenzale
-------	----------------------------

Esami diagnostici

Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, calo dell'emoglobina

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione con telmisartan si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Mutamenti dell'umore

Raro: Confusione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: Sindrome extrapiramidale

Patologie dell'occhio

Non comune: Compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie cardiache

Molto raro: Infarto del miocardio, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale

Patologie vascolari

Molto raro: Vascularite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, rinite

Patologie gastrointestinali

Non comune: Alterate abitudini intestinali

Molto raro: Pancreatite, gastrite

Patologie epatobiliari

Molto raro: Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, porpora, discolorazione cutanea, iperidrosi

Molto raro: Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità

Patologie renali e urinarie

Non comune: Disordini della minzione, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di peso, riduzione del peso

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni ed i sintomi di sovradosaggio sono previsti essere in linea con gli effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan che di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento delle estremità e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. Telmisartan e amlodipina non vengono rimossi dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcioantagonisti; codice ATC: C09DB04.

Onduarp associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico, l'amlodipina.

L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Onduarp, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan pari a 80 mg, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccante dei canali del calcio di tipo L o calcio-antagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulla muscolatura liscia vasale che sulla muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica che ortostatica, nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipertensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti indesiderati metabolici o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Impiego nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nello scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o dati oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare, nonostante non ci fosse differenza significativa nell'incidenza del peggioramento dello scompenso cardiaco in confronto al placebo.

Telmisartan/Amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione fissa di Onduarp ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai componenti in monoterapia.

Onduarp ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) e $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori minori di 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1050 pazienti con ipertensione da moderata a grave (PAD ≥ 100 mmHg) il 32,7 – 51,8 % ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan che con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina ($-22,2/-17,2$ mmHg con 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 1097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42 %, 56,7 % con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata

significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4 % in confronto a 24,9 %, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1 % con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Onduarp si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Onduarp 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Onduarp nel programma di sperimentazione clinico è stata bassa e soltanto il 12,7 % dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle anticipate nei profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati con l'edema (edema periferico, edema generalizzato, ed edema) sono stati considerevolmente minori nei pazienti che avevano ricevuto Onduarp in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3 % con Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8 % con Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4 % con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9 % con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Onduarp si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso, e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Onduarp non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25620 pazienti con elevato rischio cardiovascolare (ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onduarp in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa (FDC)

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Onduarp sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50 % circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6 % circa (dose di 40 mg) e il 19 % circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 % e 80 %. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è circa 21 l/kg. Studi in vitro con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5 % dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90 %) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma inmodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è < 1 % della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60 % dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Disfunzioni renali

Nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate e gravi è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzionalità renale.

Disfunzioni epatiche

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100 %. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. Pazienti con insufficienza epatica hanno manifestato una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60 %.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dosaggio di 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento della potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva a dosi elevate nei ratti hanno evidenziato ritardo nel parto, parto difficile, ridotta sopravvivenza fetale e dei cuccioli. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 10 volte la Dose Massima Raccomandata nell'Uomo di 10 mg/die in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Estrarre le compresse dal blister solo poco prima dell'assunzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni contenenti 28 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 40 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 40 mg e amlodipina 10 mg (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 168,64 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice del prodotto A2 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Terapia add on

Onduarp è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Onduarp compresse è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa al giorno di Onduarp 80 mg/10 mg. Onduarp è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Onduarp 40 mg/10 mg compresse può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con 10 mg di amlodipina in monoterapia.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio dalla monoterapia alla associazione fissa.

Pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Onduarp 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono al contrario assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno, ad esempio per aumentare la facilità di assunzione o la compliance.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'esperienza è limitata nei pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza Onduarp in tali pazienti poiché amlodipina e telmisartan non sono dializzabili (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata Onduarp deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Onduarp è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onduarp nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onduarp può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Onduarp con del liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e insufficienza epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogenico)
- Grave ipotensione
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento

antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance. Inoltre, come per tutti i calcio-antagonisti, l'emivita dell'amlodipina è prolungata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Onduarp deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Onduarp è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Onduarp in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Telmisartan e amlodipina non sono dializzabili.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di Onduarp si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'uso di telmisartan in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di Onduarp nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto del miocardio.

Insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA III e IV ad eziologia non ischemica, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio, e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Onduarp.

Altro

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiomiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di Onduarp può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso Onduarp, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni relative al telmisartan

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Interazioni relative all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

Con l'uso concomitante degli inibitori del CYP3A4, eritromicina nei pazienti giovani e diltiazem nei pazienti anziani, la concentrazione plasmatica di amlodipina è aumentata del 22 % e del 50 % rispettivamente. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati è incerta. Non può essere esclusa la possibilità che inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare la concentrazione plasmatica di amlodipina anche più del diltiazem. Amlodipina deve essere utilizzata con cautela insieme agli inibitori del CYP3A4. Tuttavia, non è stato riportato nessun evento avverso attribuibile a tale interazione.

Induttori del CYP3A4

Non sono disponibili dati relativi all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso contemporaneo di induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, *Hypericum perforatum*) può condurre ad una concentrazione plasmatica ridotta di amlodipina.

Pompelmo e succo di pompelmo

L'assunzione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo con una dose orale singola di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani non ha mostrato un effetto significativo sulle proprietà farmacocinetiche dell'amlodipina. L'uso concomitante di amlodipina e pompelmo o succo di pompelmo è tuttora non raccomandato poiché in alcuni casi la biodisponibilità dell'amlodipina può aumentare con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

Altri

L'amlodipina è stata somministrata in modo sicuro con digossina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicinali antiacidi (idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, ciclosporina, antibiotici e medicinali ipoglicemizzanti orali. Quando amlodipina e sildenafil sono stati usati in associazione, ciascun agente ha esercitato in maniera indipendente il proprio effetto ipotensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Onduarp in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Onduarp.

Telmisartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte non evidenziano che amlodipina o altri calcio-antagonisti esercitino effetti dannosi sulla salute del feto. Tuttavia vi può essere un rischio di prolungamento della durata del parto.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan e/o amlodipina durante l'allattamento, Onduarp non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile. Analogamente non sono stati riportati effetti sulla fertilità maschile e femminile per amlodipina (vedere paragrafo 5.3).

In studi preclinici ed *in vitro* condotti con bloccanti dei canali del calcio, sono state osservate alterazioni biochimiche reversibili a carico della sezione apicale degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione. Non è stata stabilita alcuna rilevanza clinica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onduarp ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare reazioni avverse quali sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

La sicurezza e la tollerabilità di Onduarp è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3500 pazienti, più di 2500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			cistite
Disturbi psichiatrici			depressione, ansietà, insonnia
Patologie del sistema nervoso	capogiro	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremori
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini	
Patologie cardiache		bradicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, diarrea, nausea	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito	eczema, eritema, rash cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia	dolore alla schiena, dolore alle estremità (dolore alla gamba)
Patologie renali e urinarie			notturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico	astenia, dolore toracico, senso di affaticamento, edema	malessere
Esami diagnostici		aumento degli enzimi epatici	aumento di acido urico ematico

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Onduar, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

Telmisartan

Infezioni ed infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite, infezioni del tratto urinario inclusa cistite
Raro:	Sepsi anche con esito fatale ¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Trombocitopenia, eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Raro:	Ipersensibilità, reazione anafilattica
-------	--

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:	Iperkaliemia
Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie dell'occhio

Raro:	Disturbi della vista
-------	----------------------

Patologie cardiache

Raro:	Tachicardia
-------	-------------

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:	Dispnea
-------------	---------

Patologie gastrointestinali

Non comune:	Flatulenza
Raro:	Disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Raro:	Funzionalità epatica alterata, disturbo epatico ²
-------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Iperidrosi
Raro:	Angioedema (con esito fatale), eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro:	Dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
-------	---

Patologie renali e urinarie

Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
-------------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro:	Malattia simil-influenzale
-------	----------------------------

Esami diagnostici

Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, calo dell'emoglobina

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione con telmisartan si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Mutamenti dell'umore

Raro: Confusione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: Sindrome extrapiramidale

Patologie dell'occhio

Non comune: Compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie cardiache

Molto raro: Infarto del miocardio, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale

Patologie vascolari

Molto raro: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, rinite

Patologie gastrointestinali

Non comune: Alterate abitudini intestinali

Molto raro: Pancreatite, gastrite

Patologie epatobiliari

Molto raro: Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, porpora, discolorazione cutanea, iperidrosi

Molto raro: Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità

Patologie renali e urinarie

Non comune: Disordini della minzione, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di peso, riduzione del peso

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni ed i sintomi di sovradosaggio sono previsti essere in linea con gli effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan che di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento delle estremità e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. Telmisartan e amlodipina non vengono rimossi dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcioantagonisti; codice ATC: C09DB04.

Onduarp associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico, l'amlodipina.

L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Onduarp, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan pari a 80 mg, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccante dei canali del calcio di tipo L o calcio-antagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulla muscolatura liscia vasale che sulla muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica che ortostatica, nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipertensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti indesiderati metabolici o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Impiego nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nello scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o dati oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare, nonostante non ci fosse differenza significativa nell'incidenza del peggioramento dello scompenso cardiaco in confronto al placebo.

Telmisartan/Amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione fissa di Onduarp ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai componenti in monoterapia.

Onduarp ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) e $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori minori di 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1050 pazienti con ipertensione da moderata a grave (PAD ≥ 100 mmHg) il 32,7 – 51,8 % ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan che con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina ($-22,2/-17,2$ mmHg con 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 1097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42 %, 56,7 % con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata

significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4 % in confronto a 24,9 %, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1 % con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Onduarp si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Onduarp 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Onduarp nel programma di sperimentazione clinico è stata bassa e soltanto il 12,7 % dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle anticipate nei profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati con l'edema (edema periferico, edema generalizzato, ed edema) sono stati considerevolmente minori nei pazienti che avevano ricevuto Onduarp in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3 % con Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8 % con Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4 % con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9 % con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Onduarp si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso, e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Onduarp non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25620 pazienti con elevato rischio cardiovascolare (ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onduarp in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa (FDC)

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Onduarp sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50 % circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6 % circa (dose di 40 mg) e il 19 % circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 % e 80 %. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è circa 21 l/kg. Studi in vitro con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5 % dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90 %) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma inmodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è < 1 % della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60 % dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Disfunzioni renali

Nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate e gravi è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzionalità renale.

Disfunzioni epatiche

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100 %. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. Pazienti con insufficienza epatica hanno manifestato una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60 %.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dosaggio di 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento della potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva a dosi elevate nei ratti hanno evidenziato ritardo nel parto, parto difficile, ridotta sopravvivenza fetale e dei cuccioli. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 10 volte la Dose Massima Raccomandata nell'Uomo di 10 mg/die in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Estrarre le compresse dal blister solo poco prima dell'assunzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni contenenti 28 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 80 mg/5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e amlodipina 5 mg (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 337,28 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice del prodotto A3 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Terapia add on

Onduarp è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Onduarp compresse è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa al giorno di Onduarp 80 mg/10 mg. Onduarp è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Onduarp 80 mg/5 mg compresse può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Onduarp 40 mg/5 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio dalla monoterapia alla associazione fissa.

Pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Onduarp 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono al contrario assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno, ad esempio per aumentare la facilità di assunzione o la compliance.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'esperienza è limitata nei pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza Onduarp in tali pazienti poiché amlodipina e telmisartan non sono dializzabili (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata Onduarp deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Onduarp è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onduarp nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onduarp può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Onduarp con del liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e insufficienza epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogenico)
- Grave ipotensione
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento

antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance. Inoltre, come per tutti i calcio-antagonisti, l'emivita dell'amlodipina è prolungata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Onduarp deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Onduarp è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Onduarp in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Telmisartan e amlodipina non sono dializzabili.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di Onduarp si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'uso di telmisartan in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di Onduarp nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto del miocardio.

Insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA III e IV ad eziologia non ischemica, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio, e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Onduarp.

Altro

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiomiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di Onduarp può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso Onduarp, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni relative al telmisartan

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Interazioni relative all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

Con l'uso concomitante degli inibitori del CYP3A4, eritromicina nei pazienti giovani e diltiazem nei pazienti anziani, la concentrazione plasmatica di amlodipina è aumentata del 22 % e del 50 % rispettivamente. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati è incerta. Non può essere esclusa la possibilità che inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare la concentrazione plasmatica di amlodipina anche più del diltiazem. Amlodipina deve essere utilizzata con cautela insieme agli inibitori del CYP3A4. Tuttavia, non è stato riportato nessun evento avverso attribuibile a tale interazione.

Induttori del CYP3A4

Non sono disponibili dati relativi all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso contemporaneo di induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, *Hypericum perforatum*) può condurre ad una concentrazione plasmatica ridotta di amlodipina.

Pompelmo e succo di pompelmo

L'assunzione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo con una dose orale singola di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani non ha mostrato un effetto significativo sulle proprietà farmacocinetiche dell'amlodipina. L'uso concomitante di amlodipina e pompelmo o succo di pompelmo è tuttora non raccomandato poiché in alcuni casi la biodisponibilità dell'amlodipina può aumentare con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

Altri

L'amlodipina è stata somministrata in modo sicuro con digossina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicinali antiacidi (idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, ciclosporina, antibiotici e medicinali ipoglicemizzanti orali. Quando amlodipina e sildenafil sono stati usati in associazione, ciascun agente ha esercitato in maniera indipendente il proprio effetto ipotensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Onduarp in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Onduarp.

Telmisartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte non evidenziano che amlodipina o altri calcio-antagonisti esercitino effetti dannosi sulla salute del feto. Tuttavia vi può essere un rischio di prolungamento della durata del parto.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan e/o amlodipina durante l'allattamento, Onduarp non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile. Analogamente non sono stati riportati effetti sulla fertilità maschile e femminile per amlodipina (vedere paragrafo 5.3).

In studi preclinici ed *in vitro* condotti con bloccanti dei canali del calcio, sono state osservate alterazioni biochimiche reversibili a carico della sezione apicale degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione. Non è stata stabilita alcuna rilevanza clinica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onduarp ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare reazioni avverse quali sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

La sicurezza e la tollerabilità di Onduarp è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3500 pazienti, più di 2500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			cistite
Disturbi psichiatrici			depressione, ansietà, insonnia
Patologie del sistema nervoso	capogiro	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremori
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini	
Patologie cardiache		bradicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, diarrea, nausea	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito	eczema, eritema, rash cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia	dolore alla schiena, dolore alle estremità (dolore alla gamba)
Patologie renali e urinarie			notturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico	astenia, dolore toracico, senso di affaticamento, edema	malessere
Esami diagnostici		aumento degli enzimi epatici	aumento di acido urico ematico

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Onduar, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

Telmisartan

Infezioni ed infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite, infezioni del tratto urinario inclusa cistite
Raro:	Sepsi anche con esito fatale ¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Trombocitopenia, eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Raro:	Ipersensibilità, reazione anafilattica
-------	--

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:	Iperkaliemia
Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie dell'occhio

Raro:	Disturbi della vista
-------	----------------------

Patologie cardiache

Raro:	Tachicardia
-------	-------------

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:	Dispnea
-------------	---------

Patologie gastrointestinali

Non comune:	Flatulenza
Raro:	Disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Raro:	Funzionalità epatica alterata, disturbo epatico ²
-------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Iperidrosi
Raro:	Angioedema (con esito fatale), eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro:	Dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
-------	---

Patologie renali e urinarie

Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
-------------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro:	Malattia simil-influenzale
-------	----------------------------

Esami diagnostici

Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, calo dell'emoglobina

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione con telmisartan si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Mutamenti dell'umore

Raro: Confusione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: Sindrome extrapiramidale

Patologie dell'occhio

Non comune: Compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie cardiache

Molto raro: Infarto del miocardio, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale

Patologie vascolari

Molto raro: Vascularite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, rinite

Patologie gastrointestinali

Non comune: Alterate abitudini intestinali

Molto raro: Pancreatite, gastrite

Patologie epatobiliari

Molto raro: Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, porpora, discolorazione cutanea, iperidrosi

Molto raro: Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità

Patologie renali e urinarie

Non comune: Disordini della minzione, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di peso, riduzione del peso

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni ed i sintomi di sovradosaggio sono previsti essere in linea con gli effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan che di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento delle estremità e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. Telmisartan e amlodipina non vengono rimossi dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcioantagonisti; codice ATC: C09DB04.

Onduarp associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico, l'amlodipina.

L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Onduarp, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan pari a 80 mg, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccante dei canali del calcio di tipo L o calcio-antagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulla muscolatura liscia vasale che sulla muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica che ortostatica, nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipertensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti indesiderati metabolici o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Impiego nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nello scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o dati oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare, nonostante non ci fosse differenza significativa nell'incidenza del peggioramento dello scompenso cardiaco in confronto al placebo.

Telmisartan/Amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione fissa di Onduarp ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai componenti in monoterapia.

Onduarp ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) e $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori minori di 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1050 pazienti con ipertensione da moderata a grave (PAD ≥ 100 mmHg) il 32,7 – 51,8 % ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan che con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina ($-22,2/-17,2$ mmHg con 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 1097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42 %, 56,7 % con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata

significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4 % in confronto a 24,9 %, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1 % con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Onduarp si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Onduarp 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Onduarp nel programma di sperimentazione clinico è stata bassa e soltanto il 12,7 % dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle anticipate nei profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati con l'edema (edema periferico, edema generalizzato, ed edema) sono stati considerevolmente minori nei pazienti che avevano ricevuto Onduarp in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3 % con Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8 % con Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4 % con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9 % con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Onduarp si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso, e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Onduarp non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25620 pazienti con elevato rischio cardiovascolare (ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onduarp in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa (FDC)

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Onduarp sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50 % circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6 % circa (dose di 40 mg) e il 19 % circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 % e 80 %. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è circa 21 l/kg. Studi in vitro con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5 % dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90 %) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma inmodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è < 1 % della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60 % dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Disfunzioni renali

Nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate e gravi è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzionalità renale.

Disfunzioni epatiche

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100 %. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. Pazienti con insufficienza epatica hanno manifestato una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60 %.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dosaggio di 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento della potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva a dosi elevate nei ratti hanno evidenziato ritardo nel parto, parto difficile, ridotta sopravvivenza fetale e dei cuccioli. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 10 volte la Dose Massima Raccomandata nell'Uomo di 10 mg/die in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Estrarre le compresse dal blister solo poco prima dell'assunzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni contenenti 28 compresse o blister divisibile per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni multiple contenenti 360 compresse (4 confezioni da 90 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 80 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e amlodipina 10 mg (come amlodipina besilato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 337,28 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice del prodotto A4 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Terapia add on

Onduarp è indicato nei pazienti adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con amlodipina.

Terapia di sostituzione

I pazienti adulti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono invece assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Onduarp compresse è di una compressa al giorno.

La dose massima raccomandata è pari ad una compressa al giorno di Onduarp 80 mg/10 mg. Onduarp è indicato per il trattamento a lungo termine.

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi (vedere paragrafo 4.5).

Terapia add on

Onduarp 80 mg/10 mg compresse può essere somministrato ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Onduarp 40 mg/10 mg o Onduarp 80 mg/5 mg.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (ossia amlodipina e telmisartan) prima di passare all'associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio dalla monoterapia alla associazione fissa.

Pazienti trattati con 10 mg di amlodipina che hanno manifestato reazioni avverse che ne hanno limitato la dose, come l'edema, possono passare a Onduarp 40 mg/5 mg una volta al giorno, diminuendo la dose di amlodipina senza ridurre la risposta antipertensiva globale attesa.

Terapia di sostituzione

I pazienti che assumono telmisartan e amlodipina separatamente possono al contrario assumere le compresse di Onduarp contenenti le stesse dosi dei singoli componenti in un'unica compressa da assumere una volta al giorno, ad esempio per aumentare la facilità di assunzione o la compliance.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani. Sono disponibili poche informazioni sui pazienti molto anziani.

Pazienti con insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'esperienza è limitata nei pazienti con insufficienza renale grave o in emodialisi. Si consiglia cautela quando si utilizza Onduarp in tali pazienti poiché amlodipina e telmisartan non sono dializzabili (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata Onduarp deve essere somministrato con cautela. Per telmisartan la posologia non deve superare i 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). Onduarp è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onduarp nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onduarp può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di assumere Onduarp con del liquido.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni delle vie biliari e insufficienza epatica grave
- Shock (incluso shock cardiogenico)
- Grave ipotensione
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento

antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica

Telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per i pazienti con ostruzioni delle vie biliari o insufficienza epatica è prevedibile una ridotta clearance. Inoltre, come per tutti i calcio-antagonisti, l'emivita dell'amlodipina è prolungata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Onduarp deve essere pertanto utilizzato con cautela in questi pazienti.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Onduarp è utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Onduarp in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Telmisartan e amlodipina non sono dializzabili.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Se durante l'uso di Onduarp si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

L'uso di telmisartan in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo di telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Angina pectoris instabile, infarto miocardico acuto

Non ci sono dati che supportino l'uso di Onduarp nell'angina pectoris instabile e durante o entro un mese da un infarto del miocardio.

Insufficienza cardiaca

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca NYHA III e IV ad eziologia non ischemica, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti si può verificare ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. L'iperkaliemia può risultare fatale nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio, e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

Il potassio sierico deve essere attentamente monitorato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere Onduarp.

Altro

Come con qualsiasi medicinale antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiomiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante gli studi clinici non è stata osservata alcuna interazione tra i due componenti di questa associazione a dose fissa.

Interazioni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo di Onduarp può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Medicinali con potenziale ipotensivo

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso Onduarp, ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata dall'alcol.

Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

Interazioni relative al telmisartan

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o sostitutivi salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di medicinali che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Ramipril

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' AUC_{0-24} e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Interazioni relative all'amlodipina

Uso concomitante che richiede cautela

Inibitori del CYP3A4

Con l'uso concomitante degli inibitori del CYP3A4, eritromicina nei pazienti giovani e diltiazem nei pazienti anziani, la concentrazione plasmatica di amlodipina è aumentata del 22 % e del 50 % rispettivamente. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati è incerta. Non può essere esclusa la possibilità che inibitori potenti del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) possano aumentare la concentrazione plasmatica di amlodipina anche più del diltiazem. Amlodipina deve essere utilizzata con cautela insieme agli inibitori del CYP3A4. Tuttavia, non è stato riportato nessun evento avverso attribuibile a tale interazione.

Induttori del CYP3A4

Non sono disponibili dati relativi all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso contemporaneo di induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, *Hypericum perforatum*) può condurre ad una concentrazione plasmatica ridotta di amlodipina.

Pompelmo e succo di pompelmo

L'assunzione concomitante di 240 ml di succo di pompelmo con una dose orale singola di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani non ha mostrato un effetto significativo sulle proprietà farmacocinetiche dell'amlodipina. L'uso concomitante di amlodipina e pompelmo o succo di pompelmo è tuttora non raccomandato poiché in alcuni casi la biodisponibilità dell'amlodipina può aumentare con un conseguente incremento degli effetti ipotensivi.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina con simvastatina 80 mg ha incrementato l'esposizione a simvastatina fino al 77% rispetto alla sola simvastatina. Pertanto, la dose di simvastatina deve essere limitata a 20 mg al giorno in pazienti che assumono amlodipina.

Altri

L'amlodipina è stata somministrata in modo sicuro con digossina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, medicinali antiacidi (idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, ciclosporina, antibiotici e medicinali ipoglicemizzanti orali. Quando amlodipina e sildenafil sono stati usati in associazione, ciascun agente ha esercitato in maniera indipendente il proprio effetto ipotensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Onduarp in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva su animali con Onduarp.

Telmisartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gli studi condotti sugli animali con telmisartan hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Amlodipina

Dati su un numero limitato di donne in gravidanza esposte non evidenziano che amlodipina o altri calcio-antagonisti esercitino effetti dannosi sulla salute del feto. Tuttavia vi può essere un rischio di prolungamento della durata del parto.

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di telmisartan e/o amlodipina durante l'allattamento, Onduarp non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati condotti con la associazione a dose fissa o con i singoli componenti.

Non sono stati effettuati studi separati di tossicità riproduttiva con l'associazione di telmisartan e amlodipina.

Negli studi preclinici non sono stati osservati effetti di telmisartan sulla fertilità maschile e femminile. Analogamente non sono stati riportati effetti sulla fertilità maschile e femminile per amlodipina (vedere paragrafo 5.3).

In studi preclinici ed *in vitro* condotti con bloccanti dei canali del calcio, sono state osservate alterazioni biochimiche reversibili a carico della sezione apicale degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione. Non è stata stabilita alcuna rilevanza clinica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onduarp ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare reazioni avverse quali sincope, sonnolenza, capogiri o vertigini durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. In caso si verificano tali reazioni avverse, i pazienti devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni includono capogiro ed edema periferico. Sincope grave può verificarsi raramente (meno di 1 caso su 1.000 pazienti).

La sicurezza e la tollerabilità di Onduarp è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su più di 3500 pazienti, più di 2500 dei quali hanno ricevuto telmisartan in associazione con amlodipina.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			cistite
Disturbi psichiatrici			depressione, ansietà, insonnia
Patologie del sistema nervoso	capogiro	sonnolenza, emicrania, cefalea, parestesia	sincope, neuropatia periferica, ipoestesia, disgeusia, tremori
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini	
Patologie cardiache		bradicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari		ipotensione, ipotensione ortostatica, rossore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, diarrea, nausea	vomito, ipertrofia gengivale, dispepsia, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito	eczema, eritema, rash cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		artralgia, spasmi muscolari (crampi alle gambe), mialgia	dolore alla schiena, dolore alle estremità (dolore alla gamba)
Patologie renali e urinarie			notturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	edema periferico	astenia, dolore toracico, senso di affaticamento, edema	malessere
Esami diagnostici		aumento degli enzimi epatici	aumento di acido urico ematico

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (telmisartan o amlodipina) possono essere potenziali reazioni avverse anche di Onduar, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

Telmisartan

Infezioni ed infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite, infezioni del tratto urinario inclusa cistite
Raro:	Sepsi anche con esito fatale ¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Trombocitopenia, eosinofilia

Disturbi del sistema immunitario

Raro:	Ipersensibilità, reazione anafilattica
-------	--

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:	Iperkaliemia
Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie dell'occhio

Raro:	Disturbi della vista
-------	----------------------

Patologie cardiache

Raro:	Tachicardia
-------	-------------

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:	Dispnea
-------------	---------

Patologie gastrointestinali

Non comune:	Flatulenza
Raro:	Disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Raro:	Funzionalità epatica alterata, disturbo epatico ²
-------	--

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Iperidrosi
Raro:	Angioedema (con esito fatale), eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro:	Dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
-------	---

Patologie renali e urinarie

Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
-------------	--

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro:	Malattia simil-influenzale
-------	----------------------------

Esami diagnostici

Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, calo dell'emoglobina

¹: l'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto

²: la maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata / patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione con telmisartan si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: Iperglicemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Mutamenti dell'umore

Raro: Confusione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: Sindrome extrapiramidale

Patologie dell'occhio

Non comune: Compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Tinnito

Patologie cardiache

Molto raro: Infarto del miocardio, aritmia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale

Patologie vascolari

Molto raro: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, rinite

Patologie gastrointestinali

Non comune: Alterate abitudini intestinali

Molto raro: Pancreatite, gastrite

Patologie epatobiliari

Molto raro: Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici (principalmente compatibile con colestasi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, porpora, discolorazione cutanea, iperidrosi

Molto raro: Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità

Patologie renali e urinarie

Non comune: Disordini della minzione, pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore

Esami diagnostici

Non comune: Aumento di peso, riduzione del peso

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni ed i sintomi di sovradosaggio sono previsti essere in linea con gli effetti farmacologici esagerati. Le manifestazioni attese più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica ed insufficienza renale acuta.

Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio sia di telmisartan che di amlodipina.

I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina con innalzamento delle estremità e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente. Deve essere istituita una terapia di supporto. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. Telmisartan e amlodipina non vengono rimossi dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcioantagonisti; codice ATC: C09DB04.

Onduarp associa due sostanze antipertensive con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e un bloccante dei canali del calcio di tipo diidropiridinico, l'amlodipina.

L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia.

Onduarp, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e consistente nel corso delle 24 ore.

Telmisartan

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non

inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento delle reazioni avverse mediate dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di telmisartan pari a 80 mg, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

Amlodipina

Amlodipina è un inibitore di tipo diidropiridinico del flusso transmembrana degli ioni calcio (bloccante dei canali del calcio di tipo L o calcio-antagonista) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. Amlodipina è relativamente selettiva per i vasi con un effetto più significativo sulla muscolatura liscia vasale che sulla muscolatura cardiaca.

Nei pazienti ipertesi, una singola dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione clinostatica che ortostatica, nell'intero arco delle 24 ore. Per via della lenta insorgenza d'azione, l'ipertensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Amlodipina non è stata associata ad effetti indesiderati metabolici o ad alterazioni dei lipidi plasmatici ed è idonea per il trattamento di pazienti con asma, diabete e gotta.

Impiego nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi clinici controllati di tipo emodinamico e basati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non porta ad un deterioramento clinico, valutato attraverso la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio combinato di mortalità e di morbidità nello scompenso cardiaco.

In uno studio di follow-up a lungo termine e controllato verso placebo (PRAISE-2) riguardante amlodipina utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco Classe NYHA III e IV senza sintomi clinici o dati oggettivi di malattia ischemica e in trattamento con dosi stabili di ACE inibitori, digitalici e diuretici, l'amlodipina non ha esplicato alcun effetto sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un incremento dei casi di edema polmonare, nonostante non ci fosse differenza significativa nell'incidenza del peggioramento dello scompenso cardiaco in confronto al placebo.

Telmisartan/Amlodipina

In uno studio fattoriale, a gruppi paralleli, controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, della durata di 8 settimane in 1461 pazienti con ipertensione da moderata a grave (pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 95 e ≤ 119 mmHg), il trattamento con ogni dosaggio dell'associazione fissa di Onduarp ha determinato una riduzione significativamente maggiore della pressione sistolica e diastolica e un maggior tasso di controllo rispetto ai componenti in monoterapia.

Onduarp ha mostrato nell'intervallo di dosaggio terapeutico una diminuzione dose-dipendente della pressione sistolica/diastolica di $-21,8/-16,5$ mmHg (40 mg/5 mg), $-22,1/-18,2$ mmHg (80 mg/5 mg), $-24,7/-20,2$ mmHg (40 mg/10 mg) e $-26,4/-20,1$ mmHg (80 mg/10 mg). La diminuzione della pressione diastolica a valori minori di 90 mmHg è stata raggiunta rispettivamente nel 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % dei pazienti. I valori sono stati aggiustati a seconda dei valori basali e del paese.

L'effetto antipertensivo è stato raggiunto nella maggioranza dei casi entro 2 settimane dall'inizio della terapia.

In un sottogruppo di 1050 pazienti con ipertensione da moderata a grave (PAD ≥ 100 mmHg) il 32,7 – 51,8 % ha mostrato una risposta sufficiente alla monoterapia sia con telmisartan che con amlodipina. Le variazioni medie della pressione sistolica/diastolica osservate con la terapia di associazione contenente 5 mg di amlodipina ($-22,2/-17,2$ mmHg con 40 mg/5 mg; $-22,5/-19,1$ mmHg con 80 mg/5 mg) sono state paragonabili o maggiori di quelle rilevate con amlodipina alla dose di 10 mg ($-21,0/-17,6$ mmHg) e associate ad un'incidenza di edema significativamente minore (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con amlodipina 10 mg).

Misurazioni automatiche ambulatoriali della pressione arteriosa (ABPM) effettuate in un sottogruppo di 562 pazienti hanno confermato i risultati sulla diminuzione della pressione sistolica e diastolica per le 24 ore di somministrazione rilevati durante il ricovero.

In un ulteriore studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 1097 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 5 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipina in monoterapia (5 mg o 10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad entrambi i dosaggi di amlodipina in monoterapia ($-13,6/-9,4$ mmHg, $-15,0/-10,6$ mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg in confronto a $-6,2/-5,7$ mmHg, $-11,1/-8,0$ mmHg con amlodipina 5 mg e 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alle rispettive monoterapie (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg in confronto a 42 %, 56,7 % con amlodipina 5 mg e 10 mg). L'incidenza di edema è stata

significativamente inferiore con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (4,4 % in confronto a 24,9 %, rispettivamente).

In un altro studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli, un totale di 947 pazienti con ipertensione da moderata a grave non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, hanno ricevuto Onduarp (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipina in monoterapia (10 mg). Dopo 8 settimane di trattamento, ognuna delle associazioni si è dimostrata significativamente superiore dal punto di vista statistico nella riduzione della pressione sistolica e diastolica rispetto ad amlodipina in monoterapia (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a -7,4/-6,5 mmHg con amlodipina 10 mg) ed è stato raggiunto un miglior tasso di controllo della pressione diastolica in confronto alla monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg in confronto a 51,1 % con amlodipina 10 mg).

In due corrispondenti studi clinici di follow-up in aperto, a lungo termine, effettuati per oltre 6 mesi, l'effetto di Onduarp si è mantenuto per l'intero periodo dello studio. Inoltre, è risultato che alcuni pazienti non adeguatamente controllati con Onduarp 40 mg/10 mg hanno avuto un'ulteriore riduzione della pressione con l'aumento del dosaggio a Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidenza globale delle reazioni avverse con Onduarp nel programma di sperimentazione clinico è stata bassa e soltanto il 12,7 % dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni reazioni avverse sono state edema periferico e capogiro, vedere anche paragrafo 4.8. Le reazioni avverse riportate sono risultate in accordo con quelle anticipate nei profili di sicurezza dei componenti telmisartan e amlodipina. Non è stata osservata alcuna reazione avversa nuova o più grave. Gli eventi correlati con l'edema (edema periferico, edema generalizzato, ed edema) sono stati considerevolmente minori nei pazienti che avevano ricevuto Onduarp in confronto ai pazienti che avevano ricevuto 10 mg di amlodipina. Nello studio clinico con disegno fattoriale le incidenze di edema sono state pari a 1,3 % con Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, del 8,8 % con Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e del 18,4 % con amlodipina 10 mg. In pazienti non controllati con 5 mg di amlodipina le incidenze di edema sono state del 4,4 % con 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e del 24,9 % con amlodipina 10 mg.

L'effetto antipertensivo di Onduarp si è dimostrato simile indipendentemente dall'età e dal sesso, e nei pazienti diabetici e non diabetici.

Oltre ai pazienti ipertesi, Onduarp non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti. Telmisartan è stato studiato in un ampio studio di outcome in 25620 pazienti con elevato rischio cardiovascolare (ONTARGET). Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onduarp in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica dell'associazione a dose fissa (FDC)

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Onduarp sono equivalenti alla biodisponibilità di telmisartan e amlodipina quando somministrati in compresse separate.

Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50 % circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia tra il 6 % circa (dose di 40 mg) e il 19 % circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita, con picco di concentrazione plasmatica tra le 6 e le 12 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 % e 80 %. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione

Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 litri.

Il volume di distribuzione di amlodipina è circa 21 l/kg. Studi in vitro con amlodipina hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi circa il 97,5 % dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

L'amlodipina è estesamente (circa il 90 %) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

Eliminazione

Telmisartan mostra una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione superiore alle 20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando il telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma inmodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è < 1 % della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1000 ml/min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1500 ml/min).

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa compatibile con un'unica somministrazione giornaliera. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60 % dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC per telmisartan causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire determinando un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione.

Disfunzioni renali

Nei pazienti con disfunzioni renali da lievi a moderate e gravi è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche di telmisartan. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con disfunzioni renali l'emivita di eliminazione non varia. La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzionalità renale.

Disfunzioni epatiche

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta di telmisartan fino a quasi il 100 %. Nei pazienti con disfunzioni epatiche l'emivita di eliminazione di telmisartan non varia. Pazienti con insufficienza epatica hanno manifestato una ridotta clearance di amlodipina con un risultante aumento dell'AUC di circa il 40-60 %.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché i profili di tossicità non-clinica di telmisartan e amlodipina non sono sovrapponibili, non era attesa nessuna esacerbazione della tossicità per l'associazione. Questo è stato confermato in uno studio di tossicologia subcronica (13 settimane) nei ratti, nel quale sono stati testati i livelli di dosaggio di 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg di telmisartan e amlodipina.

I dati preclinici disponibili relativi ai componenti dell'associazione a dose fissa sono riportati qui di seguito.

Telmisartan

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento della potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di tutta la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

Amlodipina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva a dosi elevate nei ratti hanno evidenziato ritardo nel parto, parto difficile, ridotta sopravvivenza fetale e dei cuccioli. Non vi è stato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina maleato per via orale (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg di amlodipina/kg/die (circa 10 volte la Dose Massima Raccomandata nell'Uomo di 10 mg/die in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra
Blu brillante FCF (E133)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato
Amido di mais
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Amido pregelatinizzato
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Estrarre le compresse dal blister solo poco prima dell'assunzione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni contenenti 28 compresse o blister divisibile per dose unitaria di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC/Al) in confezioni multiple contenenti 360 compresse (4 confezioni da 90 x 1).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE - 40 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 40 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 40 mg/5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 40 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 40 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE - 40 mg/10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 40 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 40 mg/10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 40 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 40 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE (4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX - 80 mg/5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Componente di una confezione multipla costituita da 4 astucci, ciascuno contenente 90 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE (4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla costituita da 4 astucci, ciascuno contenente 90 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister da 7 compresse - 80 mg/5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 80 mg/5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 80 mg/5 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE (4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – SENZA BLUE BOX - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Componente di una confezione multipla costituita da 4 astucci, ciascuno contenente 90 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ETICHETTA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 360 COMPRESSE (4 CONFEZIONI DA 90 x 1 COMPRESSE) – CON BLUE BOX - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla costituita da 4 astucci, ciascuno contenente 90 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister da 7 compresse - 80 mg/10 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onduarp 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister divisibile per dose unitaria da 10 compresse - 80 mg/10 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onduarp 80 mg/10 mg compresse
telmisartan/amlodipina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Onduarp 40 mg/5 mg compresse
Telmisartan/Amlodipina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp
3. Come prendere Onduarp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onduarp
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve

Le compresse di Onduarp contengono due sostanze attive chiamate telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione arteriosa.

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze conosciute come "antagonisti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.

- L'amlodipina appartiene al gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambe queste sostanze attive lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione arteriosa diminuisce.

Onduarp è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da amlodipina.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità.

Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp

Non prenda Onduarp

- se lei è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' inoltre meglio evitare di prendere Onduarp anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Avvertenze e precauzioni e il paragrafo Gravidanza).
- se lei soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se lei soffre di bassa pressione arteriosa grave (compreso shock).
- se lei ha una gittata cardiaca diminuita a causa di gravi problemi di cuore.
- se lei soffre di diabete mellito o di funzionalità renale compromessa ed è in trattamento con Rasilez.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di assumere Onduarp.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sale nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica ('diuretici'), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Elevati livelli di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell'aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco cardiaco nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Onduarp:

- se lei sta assumendo Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- se lei sta assumendo digossina.

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Onduarp.

Bambini e adolescenti

L'uso di Onduarp non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Onduarp

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi può essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Onduarp:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici potassio-risparmiatori (alcuni 'diuretici').
- ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, inibitori della renina.
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l'antibiotico trimetoprim.

- Rifampicina, erba di San Giovanni.
- Medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo).
- Eritromicina (un antibiotico).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione del sangue, l'effetto di Onduarp può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Onduarp può aumentare l'effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione del sangue (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi). Inoltre la riduzione della pressione del sangue può essere aumentata dall'alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Onduarp con cibi e bevande

Vedere paragrafo 3.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Onduarp. Infatti in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono indurre l'aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell'effetto di Onduarp sulla riduzione della pressione del sangue.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Onduarp prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Onduarp. Onduarp non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Onduarp non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di rotazione (vertigini) durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Onduarp contiene sorbitolo.

Se il suo medico le ha detto che lei ha un'intolleranza a qualche zucchero, consulti il medico prima di assumere questo medicinale

3. Come prendere Onduarp

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Onduarp con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con dell'acqua od altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Onduarp di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Lei può avere pressione bassa e battito accelerato del cuore. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, vertigini, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna incluso shock e morte.

Se dimentica di prendere Onduarp

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Onduarp

È importante che assuma Onduarp ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Onduarp sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata "infezione del sangue", è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo), rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Onduarp.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di rotazione (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione del sangue bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica),

arrossamento, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un'erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, alterazioni del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, secchezza della bocca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), livelli di acido urico aumentati nel sangue.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Onduarp:

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), deficienza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, livelli aumentati di creatinina.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito accelerato del cuore, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale*, orticaria, eruzione cutanea da farmaco, infiammazione dei tendini, malattia simile all'influenza (per es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), livelli aumentati di creatina fosfochinasi presenti nel sangue.

* La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) alterata e dei disturbi epatici, derivanti dall'uso di telmisartan durante la commercializzazione, si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Nei pazienti trattati con amlodipina da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Cambiamenti dell'umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Confusione.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, infarto, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione

del fegato, ingiallimento della pelle (ittero), aumento dei livelli degli enzimi epatici con ittero, rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle membrane mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Onduarp

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Deve conservare il medicinale nella confezione originale per tenere le compresse al riparo dalla luce e dall'umidità.

Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onduarp

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E172), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato, sodio idrossido, sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Onduarp e contenuto della confezione

Le compresse di Onduarp 40 mg/5 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice A1 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

Onduarp è disponibile in confezioni 28 compresse in blister alluminio/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Onduarp 40 mg/10 mg compresse
Telmisartan/Amlodipina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp
3. Come prendere Onduarp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onduarp
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve

Le compresse di Onduarp contengono due sostanze attive chiamate telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione arteriosa.

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze conosciute come "antagonisti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.

- L'amlodipina appartiene al gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambe queste sostanze attive lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione arteriosa diminuisce.

Onduarp è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da amlodipina.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità.

Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp

Non prenda Onduarp

- se lei è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' inoltre meglio evitare di prendere Onduarp anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Avvertenze e precauzioni e il paragrafo Gravidanza).
- se lei soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se lei soffre di bassa pressione arteriosa grave (compreso shock).
- se lei ha una gittata cardiaca diminuita a causa di gravi problemi di cuore.
- se lei soffre di diabete mellito o di funzionalità renale compromessa ed è in trattamento con Rasilez.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di assumere Onduarp.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sale nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica ('diuretici'), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Elevati livelli di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell'aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco cardiaco nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Onduarp:

- se lei sta assumendo Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- se lei sta assumendo digossina.

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Onduarp.

Bambini e adolescenti

L'uso di Onduarp non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Onduarp

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi può essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Onduarp:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici potassio-risparmiatori (alcuni 'diuretici').
- ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, inibitori della renina.
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l'antibiotico trimetoprim.

- Rifampicina, erba di San Giovanni.
- Medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo).
- Eritromicina (un antibiotico).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione del sangue, l'effetto di Onduarp può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Onduarp può aumentare l'effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione del sangue (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi). Inoltre la riduzione della pressione del sangue può essere aumentata dall'alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Onduarp con cibi e bevande

Vedere paragrafo 3.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Onduarp. Infatti in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono indurre l'aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell'effetto di Onduarp sulla riduzione della pressione del sangue.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Onduarp prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Onduarp. Onduarp non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Onduarp non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di rotazione (vertigini) durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Onduarp contiene sorbitolo.

Se il suo medico le ha detto che lei ha un'intolleranza a qualche zucchero, consulti il medico prima di assumere questo medicinale

3. Come prendere Onduarp

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Onduarp con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con dell'acqua od altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Onduarp di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Lei può avere pressione bassa e battito accelerato del cuore. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, vertigini, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna incluso shock e morte.

Se dimentica di prendere Onduarp

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Onduarp

È importante che assuma Onduarp ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Onduarp sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata "infezione del sangue", è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo), rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Onduarp.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di rotazione (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione del sangue bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica),

arrossamento, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un'erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, alterazioni del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, secchezza della bocca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), livelli di acido urico aumentati nel sangue.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Onduarp:

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), deficienza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, livelli aumentati di creatinina.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito accelerato del cuore, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale*, orticaria, eruzione cutanea da farmaco, infiammazione dei tendini, malattia simile all'influenza (per es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), livelli aumentati di creatina fosfochinasi presenti nel sangue.

* La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) alterata e dei disturbi epatici, derivanti dall'uso di telmisartan durante la commercializzazione, si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Nei pazienti trattati con amlodipina da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Cambiamenti dell'umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Confusione.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, infarto, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione

del fegato, ingiallimento della pelle (ittero), aumento dei livelli degli enzimi epatici con ittero, rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle membrane mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Onduarp

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Deve conservare il medicinale nella confezione originale per tenere le compresse al riparo dalla luce e dall'umidità.

Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onduarp

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E173), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato, sodio idrossido, sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Onduarp e contenuto della confezione

Le compresse di Onduarp 40 mg/10 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice A2 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

Onduarp è disponibile in confezioni da 28 compresse in blister alluminio/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Onduarp 80 mg/5 mg compresse
Telmisartan/Amlodipina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp
3. Come prendere Onduarp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onduarp
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve

Le compresse di Onduarp contengono due sostanze attive chiamate telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione arteriosa.

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze conosciute come "antagonisti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.

- L'amlodipina appartiene al gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambe queste sostanze attive lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione arteriosa diminuisce.

Onduarp è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da amlodipina.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità.

Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp

Non prenda Onduarp

- se lei è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' inoltre meglio evitare di prendere Onduarp anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Avvertenze e precauzioni e il paragrafo Gravidanza).
- se lei soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se lei soffre di bassa pressione arteriosa grave (compreso shock).
- se lei ha una gittata cardiaca diminuita a causa di gravi problemi di cuore.
- se lei soffre di diabete mellito o di funzionalità renale compromessa ed è in trattamento con Rasilez.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di assumere Onduarp.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sale nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica ('diuretici'), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Elevati livelli di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell'aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco cardiaco nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Onduarp:

- se lei sta assumendo Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- se lei sta assumendo digossina.

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Onduarp.

Bambini e adolescenti

L'uso di Onduarp non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Onduarp

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi può essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Onduarp:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici potassio-risparmiatori (alcuni 'diuretici').
- ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, inibitori della renina.
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l'antibiotico trimetoprim.

- Rifampicina, erba di San Giovanni.
- Medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo).
- Eritromicina (un antibiotico).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione del sangue, l'effetto di Onduarap può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Onduarap può aumentare l'effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione del sangue (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi). Inoltre la riduzione della pressione del sangue può essere aumentata dall'alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Onduarap con cibi e bevande

Vedere paragrafo 3.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Onduarap. Infatti in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono indurre l'aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell'effetto di Onduarap sulla riduzione della pressione del sangue.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Onduarap prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Onduarap. Onduarap non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Onduarap non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di rotazione (vertigini) durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Onduarap contiene sorbitolo.

Se il suo medico le ha detto che lei ha un'intolleranza a qualche zucchero, consulti il medico prima di assumere questo medicinale

3. Come prendere Onduarp

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Onduarp con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con dell'acqua od altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Onduarp di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Lei può avere pressione bassa e battito accelerato del cuore. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, vertigini, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna incluso shock e morte.

Se dimentica di prendere Onduarp

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Onduarp

È importante che assuma Onduarp ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Onduarp sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata "infezione del sangue", è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo), rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Onduarp.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di rotazione (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione del sangue bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica),

arrossamento, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un'erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, alterazioni del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, secchezza della bocca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), livelli di acido urico aumentati nel sangue.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Onduarp:

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), deficienza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, livelli aumentati di creatinina.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito accelerato del cuore, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale*, orticaria, eruzione cutanea da farmaco, infiammazione dei tendini, malattia simile all'influenza (per es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), livelli aumentati di creatina fosfochinasi presenti nel sangue.

* La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) alterata e dei disturbi epatici, derivanti dall'uso di telmisartan durante la commercializzazione, si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Nei pazienti trattati con amlodipina da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Cambiamenti dell'umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Confusione.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, infarto, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione

del fegato, ingiallimento della pelle (ittero), aumento dei livelli degli enzimi epatici con ittero, rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle membrane mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Onduarp

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Deve conservare il medicinale nella confezione originale per tenere le compresse al riparo dalla luce e dall’umidità.

Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onduarp

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 5 mg di amlodipina (come besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E175), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato, sodio idrossido, sorbitolo (E420).

Descrizione dell’aspetto di Onduarp e contenuto della confezione

Le compresse di Onduarp 80 mg/5 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice A3 ed il logo dell’azienda sull’altro lato.

Onduarp è disponibile in confezioni da 28 compresse in blister alluminio/alluminio e in confezioni da 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Onduarp 80 mg/10 mg compresse
Telmisartan/Amlodipina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp
3. Come prendere Onduarp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onduarp
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Onduarp e a cosa serve

Le compresse di Onduarp contengono due sostanze attive chiamate telmisartan e amlodipina. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione arteriosa.

- Il telmisartan appartiene ad un gruppo di sostanze conosciute come "antagonisti del recettore dell'angiotensina II". L'angiotensina II è una sostanza prodotta nel corpo che induce la costrizione dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione del sangue. Il telmisartan blocca questo effetto dell'angiotensina II.

- L'amlodipina appartiene al gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.

Questo significa che entrambe queste sostanze attive lavorano insieme aiutando ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione arteriosa diminuisce.

Onduarp è utilizzato per trattare la pressione sanguigna elevata

- in pazienti adulti in cui la pressione del sangue non è sufficientemente controllata da amlodipina.
- in pazienti adulti che già assumono telmisartan e amlodipina separatamente e desiderino invece assumere per comodità le stesse dosi delle due sostanze in un'unica compressa.

L'ipertensione, se non curata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi, cosa che mette i pazienti a rischio di eventi gravi come infarto, insufficienza cardiaca o renale, ictus o cecità.

Normalmente l'ipertensione non dà sintomi prima che si verifichino tali danni. Perciò è importante provvedere regolarmente alla misurazione della pressione sanguigna, per verificare se è nella media dei valori normali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onduarp

Non prenda Onduarp

- se lei è allergico al telmisartan o all'amlodipina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei è allergico ad altri medicinali di tipo diidropiridinico (un tipo di bloccanti dei canali del calcio).

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' inoltre meglio evitare di prendere Onduarp anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Avvertenze e precauzioni e il paragrafo Gravidanza).
- se lei soffre di gravi problemi al fegato o di ostruzione biliare (problemi nel drenaggio della bile dal fegato e dalla cistifellea).
- se lei soffre di bassa pressione arteriosa grave (compreso shock).
- se lei ha una gittata cardiaca diminuita a causa di gravi problemi di cuore.
- se lei soffre di diabete mellito o di funzionalità renale compromessa ed è in trattamento con Rasilez.

Se lei è in una di queste condizioni, informi il medico o il farmacista prima di assumere Onduarp.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se soffre o ha sofferto di una delle seguenti condizioni o malattie:

- Malattia renale o trapianto renale.
- Restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni (stenosi della arteria renale).
- Malattia del fegato.
- Problemi cardiaci.
- Aumento dei livelli di aldosterone (che porta a ritenzione di acqua e sale nel corpo con squilibrio di diversi minerali nel sangue).
- Bassa pressione del sangue (ipotensione), che si verifica con maggior probabilità se è disidratato (perdita eccessiva di acqua dal corpo) o presenta carenza di sali a causa di terapia diuretica ('diuretici'), dieta povera di sali, diarrea o vomito.
- Elevati livelli di potassio nel sangue.
- Diabete.
- Restringimento dell'aorta (stenosi aortica).
- Dolore al torace correlato al cuore anche a riposo o al minimo sforzo (angina pectoris instabile).
- Attacco cardiaco nelle ultime quattro settimane.

Si rivolga al medico prima di prendere Onduarp:

- se lei sta assumendo Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- se lei sta assumendo digossina.

In caso di intervento chirurgico o di somministrazione di anestetici, deve informare il medico che sta assumendo Onduarp.

Bambini e adolescenti

L'uso di Onduarp non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni.

Altri medicinali e Onduarp

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi altri medicinali o ricorrere ad altre precauzioni. In alcuni casi può essere necessario sospendere l'assunzione di uno di questi medicinali. Ciò si riferisce soprattutto ai medicinali di seguito elencati, assunti contemporaneamente a Onduarp:

- Medicinali contenenti litio per trattare alcuni tipi di depressione.
- Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue come sostituti del sale contenenti potassio, diuretici potassio-risparmiatori (alcuni 'diuretici').
- ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, inibitori della renina.
- FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene), eparina, immunosoppressori (ad es. ciclosporina o tacrolimus) e l'antibiotico trimetoprim.

- Rifampicina, erba di San Giovanni.
- Medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad es. ritonavir) o nel trattamento delle infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo).
- Eritromicina (un antibiotico).
- Diltiazem (medicinale per il cuore).
- Simvastatina per il trattamento di elevati livelli di colesterolo.
- Rasilez, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata.
- Digossina.

Come con altri medicinali che riducono la pressione del sangue, l'effetto di Onduarp può essere ridotto quando assume FANS (medicinali antinfiammatori non steroidei, ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) o corticosteroidi.

Onduarp può aumentare l'effetto ipotensivo di altri medicinali usati per ridurre la pressione del sangue o di medicinali che hanno la capacità di abbassare la pressione del sangue (ad es. baclofen, amifostina, neurolettici o antidepressivi). Inoltre la riduzione della pressione del sangue può essere aumentata dall'alcol. Può percepirlo come un capogiro alzandosi in piedi.

Onduarp con cibi e bevande

Vedere paragrafo 3.

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati quando assume Onduarp. Infatti in alcuni pazienti il pompelmo e il succo di pompelmo possono indurre l'aumento dei livelli del principio attivo amlodipina nel sangue con conseguente incremento dell'effetto di Onduarp sulla riduzione della pressione del sangue.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Onduarp prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Onduarp. Onduarp non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Onduarp non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riportare effetti indesiderati come svenimento, sonnolenza, capogiro o sensazione di rotazione (vertigini) durante il trattamento dell'ipertensione. Se si verificano questi effetti indesiderati, non guidi né utilizzi macchinari.

Onduarp contiene sorbitolo.

Se il suo medico le ha detto che lei ha un'intolleranza a qualche zucchero, consulti il medico prima di assumere questo medicinale

3. Come prendere Onduarp

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Cerchi di prendere la compressa alla stessa ora ogni giorno. Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Può assumere Onduarp con o senza cibo. Le compresse devono essere inghiottite con dell'acqua od altra bevanda non alcolica.

Se il suo fegato non funziona in modo adeguato, non deve essere superata la dose abituale di una compressa da 40 mg/5 mg o di una compressa da 40 mg/10 mg al giorno.

Se prende più Onduarp di quanto deve

In caso lei abbia preso per errore troppe compresse, contatti immediatamente il medico, il farmacista, o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Lei può avere pressione bassa e battito accelerato del cuore. Sono stati riportati, inoltre, battito cardiaco rallentato, vertigini, ridotta funzionalità renale inclusa insufficienza renale, abbassamento marcato e prolungato della pressione sanguigna incluso shock e morte.

Se dimentica di prendere Onduarp

Se dimentica di prendere il medicinale, lo prenda non appena se ne ricorda, poi continui come prima. Se salta la dose di un giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. **Non** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Onduarp

È importante che assuma Onduarp ogni giorno, fino a quando il suo medico non le indichi diversamente. Se ha l'impressione che l'effetto di Onduarp sia troppo forte o troppo debole, ne parli con il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Deve recarsi immediatamente dal medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Sepsi (spesso chiamata "infezione del sangue", è una grave infezione con risposta infiammatoria dell'intero organismo), rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema); questi effetti indesiderati sono rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000), ma estremamente gravi e i pazienti devono sospendere l'assunzione del medicinale e consultare immediatamente il medico. Se questi effetti non vengono trattati possono essere fatali. L'aumento dell'incidenza di sepsi è stato osservato con telmisartan da solo, tuttavia non può essere escluso per Onduarp.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Capogiro, gonfiore delle caviglie (edema).

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Sonnolenza, emicrania, mal di testa, formicolio o torpore delle mani o dei piedi, sensazione di rotazione (vertigini), battito cardiaco lento, palpitazioni (consapevolezza del proprio battito cardiaco), pressione del sangue bassa (ipotensione), capogiro alzandosi in piedi (ipotensione ortostatica),

arrossamento, tosse, male allo stomaco (dolore addominale), diarrea, sensazione di malessere (nausea), prurito, dolore alle articolazioni, crampi muscolari, dolore muscolare, incapacità di raggiungere un'erezione, debolezza, dolore al torace, stanchezza, gonfiore (edema), aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Infezioni della vescica, sensazione di tristezza (depressione), sensazione di ansia, insonnia, svenimento, danno ai nervi delle gambe o dei piedi, riduzione del senso del tatto, alterazioni del gusto, tremore, vomito, ispessimento delle gengive, fastidio addominale, secchezza della bocca, eczema (disturbo della pelle), arrossamento della pelle, eruzione cutanea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, urgenza di urinare durante la notte, stato di indisposizione (malessere), livelli di acido urico aumentati nel sangue.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con i singoli componenti telmisartan o amlodipina e possono verificarsi anche con Onduarp:

Telmisartan

Nei pazienti trattati con telmisartan da solo sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezioni del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie superiori (ad es. mal di gola, sinusite, raffreddore comune), deficienza di globuli rossi (anemia), livelli di potassio alti nel sangue, respiro corto, gonfiore, sudorazione aumentata, danno renale inclusa improvvisa incapacità dei reni di funzionare, livelli aumentati di creatinina.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Aumento di alcuni globuli bianchi (eosinofilia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), bassi livelli di zucchero nel sangue (nei pazienti diabetici), visione alterata, battito accelerato del cuore, disturbo allo stomaco, funzionalità epatica anormale*, orticaria, eruzione cutanea da farmaco, infiammazione dei tendini, malattia simile all'influenza (per es. dolore muscolare, sensazione di malessere generalizzata), diminuzione della emoglobina (una proteina del sangue), livelli aumentati di creatina fosfochinasi presenti nel sangue.

* La maggior parte dei casi di funzionalità epatica (del fegato) alterata e dei disturbi epatici, derivanti dall'uso di telmisartan durante la commercializzazione, si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiore probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Amlodipina

Nei pazienti trattati con amlodipina da sola sono stati riscontrati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Cambiamenti dell'umore, visione alterata, ronzio nelle orecchie, respiro corto, starnuti/naso che cola, cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di capelli, lividi inusuali e sanguinamento (distruzione dei globuli rossi), alterazione del colore della pelle, sudorazione aumentata, difficoltà ad urinare, aumentato bisogno di urinare specialmente di notte, aumento del seno negli uomini, dolore, aumento del peso, riduzione del peso.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

Confusione.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

Diminuzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia), bassa conta piastrinica (trombocitopenia), reazione allergica (ad es. eruzione cutanea, prurito, difficoltà a respirare, respiro sibilante, gonfiore della faccia o pressione del sangue bassa), eccesso di zucchero nel sangue, contrazioni incontrollabili o movimenti a scatto, infarto, battito cardiaco irregolare, infiammazione dei vasi sanguigni, infiammazione del pancreas, infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), infiammazione

del fegato, ingiallimento della pelle (ittero), aumento dei livelli degli enzimi epatici con ittero, rapido gonfiore della pelle e delle mucose (angioedema), gravi reazioni cutanee, orticaria, gravi reazioni allergiche con eruzioni bollose della pelle e delle membrane mucose (dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson), aumento della sensibilità della pelle al sole.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Onduarp

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Deve conservare il medicinale nella confezione originale per tenere le compresse al riparo dalla luce e dall'umidità.

Rimuova le compresse di Onduarp dal blister solo immediatamente prima di assumerle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onduarp

- I principi attivi sono telmisartan e amlodipina.
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 10 mg di amlodipina (come besilato).
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra, blu brillante FCF (E133), ferro ossido nero (E172), ferro ossido giallo (E173), magnesio stearato, amido di mais, meglumina, cellulosa microcristallina, povidone K25, amido pregelatinizzato, sodio idrossido, sorbitolo (E420).

Descrizione dell'aspetto di Onduarp e contenuto della confezione

Le compresse di Onduarp 80 mg/10 mg sono blu e bianche di forma ovale a due strati con impresso il codice A4 ed il logo dell'azienda sull'altro lato.

Onduarp è disponibile in confezioni da 28 compresse in blister alluminio/alluminio e in confezioni da 360 (4 x 90 x 1) compresse in blister alluminio/alluminio divisibile per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato