

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 168,64 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A1 numa das faces e com o logotipo da companhia na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica adjuvante

Onduarp é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.

Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Onduarp que contém as mesmas doses dos componentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Onduarp é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é de Onduarp 80 mg/10 mg, um comprimido por dia. Onduarp está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns doentes, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

Terapêutica coadjuvante

Onduarp 40 mg/5 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com 5 mg de amlodipina.

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Onduarp 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Onduarp contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia, tornando o tratamento mais cómodo e aumentando a adesão .

População especial

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Onduarp deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

Onduarp deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4). Onduarp está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onduarp em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onduarp pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Onduarp seja tomado com um pouco de líquido.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Hipotensão grave
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio, hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Onduarp deverá ser usado com precaução nestes doentes.

Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcional são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando Onduarp é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Onduarp em doentes com transplante renal recente. O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com Onduarp, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

O uso de telmisartan em associação com o aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm sido notificadas hipotensão, síncope, hipercaliemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente quando são associados medicamentos que afetam este sistema. Assim, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex. pela administração de telmisartan com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona) não é recomendado. É recomendada uma monitorização da função renal, caso a coadministração seja considerada necessária.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por norma não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de Onduarp em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glicose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (E420). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar Onduarp.

Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da pressão arterial de Onduarp pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Medicamentos com potencial hipotensivo

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode esperar-se que os seguintes fármacos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo Onduarp: baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos. Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool.

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Contraindicações (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A associação de telmisartan com aliscireno é contra-indicada em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) e não é recomendado em outros doentes (ver secções 4.3, 4.4).

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

Quando o telmisartan foi co-administrado com digoxina, foram observados aumentos médios de digoxina no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%). Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

Indutores do CYP3A4

Não há dados disponíveis sobre o efeito dos indutores do CYP3A4 sobre a amlodipina. A utilização concomitante de indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar uma menor concentração sérica de amlodipina.

Toranja e sumo de toranja

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

A ser considerado na utilização concomitante

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina de 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

Outros

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, ciclosporina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Onduarp em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com Onduarp.

Telmisartan

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan e/ou amlodipina durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com Onduarp, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos separados de toxicidade reprodutiva com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro* com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Onduarp tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

A segurança e tolerabilidade de Onduarp foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequente	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			cistite
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	tonturas	sonolência, cefaleias, parestesias	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor
Afeções do ouvido e do labirinto		vertigens	
Cardiopatias		bradicardia, palpitações	
Vasculopatias		hipotensão, hipertensão ortostática, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse	
Doenças gastrintestinais		dores abdominais, diarreia, náuseas	vómitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido	eczema, eritema, erupção cutânea
Afeções musculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos		artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)
Doenças renais e urinárias			noctúria
Sistema reprodutor e distúrbios mamários		disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema peritéico	Astenia, dor torácica, fadiga, edema	mal-estar
Exames complementares de diagnóstico		aumento das enzimas hepáticas	aumento do ácido úrico sérico

Informações adicionais sobre os componentes individuais

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Onduarp, mesmo que não tenham sido observados em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Telmisartan

Infeções e infestações

Pouco frequente:

Infeção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infeção do trato urinário, incluindo cistite

Raro:

Sépsis incluindo casos fatais¹

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente:

Anemia

Raro:

Trombocitopenia, eosinofilia

Doenças do sistema imunitário	
Raro:	Hipersensibilidade, reação anafilática
Perturbações da nutrição e do metabolismo	
Pouco frequente:	Hipercaliémia
Raro:	Hipoglicémia (em doentes diabéticos)
Afeções oculares	
Raro:	Perturbações visuais
Cardiopatias	
Raro:	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequente:	Dispneia
Doenças gastrintestinais	
Pouco frequente:	Flatulência
Raro:	Desconforto gástrico
Doenças hepato-biliares	
Raro:	Alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente:	Hiperhidrose
Raro:	Angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raro:	Dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequente:	Insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raro:	Síndrome gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequente:	Elevação da creatinina sérica
Raro:	Elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

²: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

Amlodipina

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito raro:	Leucocitopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Muito raro:	Hipersensibilidade

Perturbações da nutrição e do metabolismo

Muito raro: Hiperglicémia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequente: Alterações do humor

Raro: Confusão

Doenças do sistema nervoso

Muito raro: Síndrome extrapiramidal

Afeções oculares

Pouco frequente: Perturbação visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: Zumbidos

Cardiopatias

Muito raro: Enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular

Vasculopatias

Muito raro: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: Dispneia, rinite

Doenças gastrintestinais

Pouco frequente: Alterações dos hábitos intestinais

Muito raro: Pancreatite, gastrite

Afeções hepatobiliares

Muito raro: Hepatite icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequente: Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose

Muito raro: Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade

Doenças renais e urinárias

Pouco frequente: Mictúria, polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequente: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequente: Dor

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequente: Aumento de peso, perda de peso

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, incluindo choque fatal.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Onduarp combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Onduarp uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quinase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranas para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou

que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e < 110 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Onduarp originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Onduarp mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -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). A diminuição da pressão arterial diastólica < 90 mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -

7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Onduarp manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Onduarp 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Onduarp 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Onduarp no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Onduarp do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Onduarp foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Onduarp não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Onduarp em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da combinação de dose fixa (CDF)

A velocidade e extensão da absorção de Onduarp são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V_{dss}) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam de forma proporcional com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl_{tot}) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

Linearidade/não-linearidade:

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C_{max} e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

Populações especiais

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg

amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Azul brilhante FCF (E 133)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 28 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 novembro 2011

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 168,64 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A2 numa das faces e com o logotipo da companhia na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica adjuvante

Onduarp é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.

Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Onduarp que contém as mesmas doses dos componentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Onduarp é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é de Onduarp 80 mg/10 mg, um comprimido por dia. Onduarp está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns doentes, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

Terapêutica coadjuvante

Onduarp 40 mg/10 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com 10 mg de amlodipina.

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Onduarp 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensiva esperada.

Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Onduarp contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia, tornando o tratamento mais cómodo e aumentando a adesão .

População especial

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Onduarp deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

Onduarp deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4). Onduarp está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onduarp em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onduarp pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Onduarp seja tomado com um pouco de líquido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Hipotensão grave

- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável **4.4**

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. NAS doentes que planeiam engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo o perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada.

Onduarp deverá ser usado com precaução nestes doentes.

Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcional são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando Onduarp é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Onduarp em doentes com transplante renal recente.

O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com Onduarp, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O uso de telmisartan em associação com o aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm sido notificadas hipotensão, síncope, hipercaliemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente quando são associados medicamentos que afetam este sistema. Assim, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex. pela administração de telmisartan com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona) não é recomendado. É recomendada uma monitorização da função renal, caso a coadministração seja considerada necessária.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por normal não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de Onduarp em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glicose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (E420). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar Onduarp.

Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da pressão arterial de Onduarp pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Medicamentos com potencial hipotensivo

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode esperar-se que os seguintes fármacos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo Onduarp: baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos. Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool.

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Contraindicações (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A associação de telmisartan com aliscireno é contra-indicada em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) e não é recomendado em outros doentes (ver secções 4.3, 4.4).

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

Quando o telmisartan foi co-administrado com digoxina, foram observados aumentos médios de digoxina no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%). Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

Indutores do CYP3A4

Não há dados disponíveis sobre o efeito dos indutores do CYP3A4 sobre a amlodipina. A utilização concomitante de indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar uma menor concentração sérica de amlodipina.

Toranja e sumo de toranja

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

A ser considerado na utilização concomitante

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina de 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

Outros

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, ciclosporina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Onduarp em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com Onduarp.

Telmisartan

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan e/ou amlodipina durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com Onduarp, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos separados de toxicidade reprodutiva com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro*, com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Onduarp tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

A segurança e tolerabilidade de Onduarp foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			cistite
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	tonturas	sonolência, cefaleias, parestesias	síncope neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor
Afeções do ouvido e do labirinto		vertigens	
Cardiopatias		bradicardia, palpitações	
Vasculopatias		hipotensão, hipotensão ortostática, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse	
Doenças gastrintestinais		dores abdominais, diarreia, náuseas	vómitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido	eczema, eritema, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia,	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)
Doenças renais e urinárias			noctúria
Sistema reprodutor e distúrbios mamários		disfunção eréctil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema periférico	Astenia, dor torácica, fadiga, edema	mal-estar
Exames complementares de diagnóstico		aumento das enzimas hepáticas	aumento do ácido úrico sérico

Informações adicionais sobre os componentes individuais

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Onduarp, mesmo que não tenham sido observados em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Telmisartan

Infeções e infestações

Pouco frequente:

Raro:

Infeção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infeção do trato urinário, incluindo cistite
Sépsis incluindo casos fatais¹

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequente:	Anemia
Raro:	Trombocitopenia, eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	
Raro:	Hipersensibilidade, reação anafilática
Perturbações da nutrição e do metabolismo	
Pouco frequente:	Hipercaliémia
Raro:	Hipoglicémia (em doentes diabéticos)
Afeções oculares	
Raro:	Perturbações visuais
Cardiopatias	
Raro:	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequente:	Dispneia
Doenças gastrintestinais	
Pouco frequente:	Flatulência
Raro:	Desconforto gástrico
Doenças hepato-biliares	
Raro:	Alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente:	Hiperhidrose
Raro:	Angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raro:	Dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequente:	Insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raro:	Síndrome gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequente:	Elevação da creatinina sérica
Raro:	Elevação da creatinina fosfoquinase sérica Diminuição da hemoglobina

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

²: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

Amlodipina

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Muito raro: Hipersensibilidade

Perturbações da nutrição e do metabolismo

Muito raro: Hiperglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequente: Alterações do humor

Raro: Confusão

Doenças do sistema nervoso

Muito raro: Síndrome extrapiramidal

Afeções oculares

Pouco frequente: Perturbação visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: Zumbidos

Cardiopatias

Muito raro: Enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular

Vasculopatias

Muito raro: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: Dispneia, rinite

Doenças gastrintestinais

Pouco frequente: Alterações dos hábitos intestinais

Muito raro: Pancreatite, gastrite

Afeções hepatobiliares

Muito raro: Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequente: Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose

Muito raro: Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade

Doenças renais e urinárias

Pouco frequente: Mictúria, polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequente: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequente: Dor

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequente: Aumento de peso, perda de peso

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica, incluindo choque fatal.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Onduarp combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Onduarp uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca:

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de follow-up, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e < 110 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Onduarp originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Onduarp mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -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). A diminuição da pressão arterial diastólica < 90 mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10

mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Onduarp manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Onduarp 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Onduarp 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Onduarp no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Onduarp do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Onduarp foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Onduarp não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Onduarp em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da combinação de dose fixa (CDF)

A velocidade e extensão da absorção de Onduarp são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V_{dss}) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam de forma proporcional com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl_{tot}) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

Linearidade/não-linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C_{max} e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

Populações especiais

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado um efeito com doses tóxicas de telmisartan no desenvolvimento pós-natal da ninhada, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg

amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Azul brilhante FCF (E 133)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 28 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 novembro 2011

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 337,28 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A3 numa das faces e com o logotipo da companhia na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica adjuvante

Onduarp é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.

Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Onduarp que contém as mesmas doses dos componentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Onduarp é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é de Onduarp 80 mg/10 mg, um comprimido por dia. Onduarp está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

Terapêutica coadjuvante

Onduarp 80 mg/5 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com Onduarp 40 mg/5 mg.

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Onduarp 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensiva esperada.

Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Onduarp contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia, tornando o tratamento mais cómodo e aumentando a adesão .

População especial

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Onduarp deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (*ver também secção 4.4*).

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (*ver secção 4.3*).

Doentes com compromisso hepático

Onduarp deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (*ver secção 4.4*). Onduarp está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave (*ver secção 4.3*).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onduarp em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onduarp pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Onduarp seja tomado com um pouco de líquido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (*ver secções 4.4 e 4.6*)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Hipotensão grave

- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada.

Onduarp deverá ser usado com precaução nestes doentes.

Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcional são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando Onduarp é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Onduarp em doentes com transplante renal recente.

O telmisartan e a amlodipina não são dialisáveis.

Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com Onduarp, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O uso de telmisartan em associação com o aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm sido notificadas hipotensão, síncope, hipercaliemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente quando são associados medicamentos que afetam este sistema. Assim, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex. pela administração de telmisartan com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona) não é recomendado. É recomendada uma monitorização da função renal, caso a coadministração seja considerada necessária.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por normal não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de Onduarp em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glicose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos poderá ser necessário quando indicado.

Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes. A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rbdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (E420). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar Onduarp.

Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da pressão arterial de Onduarp pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Medicamentos com potencial hipotensivo

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode esperar-se que os seguintes fármacos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo Onduarp: baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos. Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool.

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Contraindicações (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A associação de telmisartan com aliscireno é contra-indicada em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) e não é recomendado em outros doentes (ver secções 4.3, 4.4).

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

Quando o telmisartan foi co-administrado com digoxina, foram observados aumentos médios de digoxina no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%). Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4, a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

Indutores do CYP3A4

Não há dados disponíveis sobre o efeito dos indutores do CYP3A4 sobre a amlodipina. A utilização concomitante de indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar uma menor concentração sérica de amlodipina.

Toranja e sumo de toranja

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

A ser considerado na utilização concomitante

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina de 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

Outros

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, ciclosporina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Onduarp em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com Onduarp.

Telmisartan

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes.

A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan e/ou amlodipina durante o amamentação, não é recomendado o tratamento com Onduarp, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva separados com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro* com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Onduarp tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

A segurança e tolerabilidade de Onduarp foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			cistite
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	tonturas	sonolência, cefaleias, parestesias	Síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor
Afeções do ouvido e do labirinto		vertigens	
Cardiopatias		bradicardia, palpitações	
Vasculopatias		hipotensão, hipotensão ortostática, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse	
Doenças gastrintestinais		dores abdominais, diarreia, náuseas	vómitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido	eczema, eritema, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia,	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)
Doenças renais e urinárias			noctúria
Sistema reprodutor e distúrbios mamários		disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema periférico	Astenia, dor torácica, fadiga, edema	mal-estar
Exames complementares de diagnóstico		aumento das enzimas hepáticas	aumento do ácido úrico sérico

Informações adicionais sobre os componentes individuais

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Onduarp, mesmo que não tenham sido observados em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Telmisartan

Infeções e infestações

Pouco frequente:

Infeção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infeção do trato urinário, incluindo cistite

Raro:

Sépsis incluindo casos fatais¹

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente:

Anemia

Raro:

Trombocitopenia, eosinofilia

Doenças do sistema imunitário	
Raro:	Hipersensibilidade, reação anafilática
Perturbações da nutrição e do metabolismo	
Pouco frequente:	Hipercaliémia
Raro:	Hipoglicémia (em doentes diabéticos)
Afeções oculares	
Raro:	Perturbações visuais
Cardiopatias	
Raro:	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequente:	Dispneia
Doenças gastrintestinais	
Pouco frequente:	Flatulência
Raro:	Desconforto gástrico
Doenças hepato-biliares	
Raro:	Alterações da função hepática, perturbações hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente:	Hiperhidrose
Raro:	Angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raro:	Dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequente:	Insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raro:	Síndrome gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequente:	Elevação da creatinina sérica
Raro:	Elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

²: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

Amlodipina

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Muito raro: Hipersensibilidade

Perturbações da nutrição e do metabolismo

Muito raro: Hiperglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequente: Alterações do humor

Raro: Confusão

Doenças do sistema nervoso

Muito raro: Síndrome extrapiramidal

Afeções oculares

Pouco frequente: Perturbação visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: Zumbidos

Cardiopatias

Muito raro: Enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular

Vasculopatias

Muito raro: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: Dispneia, rinite

Doenças gastrintestinais

Pouco frequente: Alterações dos hábitos intestinais

Muito raro: Pancreatite, gastrite

Afeções hepatobiliares

Muito raro: Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequente: Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose

Muito raro: Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade

Doenças renais e urinárias

Pouco frequente: Mictúria, polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequente: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequente: Dor

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequente: Aumento de peso, perda de peso

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Onduarp combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Onduarp uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca:

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e < 110 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Onduarp originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Onduarp mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -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). A diminuição da pressão arterial diastólica < 90 mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10

mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Onduarp manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Onduarp 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Onduarp 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Onduarp no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Onduarp do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Onduarp foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Onduarp não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Onduarp em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da combinação de dose fixa (CDF)

A velocidade e extensão da absorção de Onduarp são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V_{dss}) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam de forma proporcional com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl_{tot}) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

Linearidade/não-linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C_{max} e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

Populações especiais

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg

amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Azul brilhante FCF (E 133)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Estearato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 28 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) em embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 novembro 2011

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 337,28 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A4 numa das faces e com o logo da companhia na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos:

Terapêutica adjuvante

Onduarp é indicado em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.

Terapêutica de substituição

Doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, podem em vez disso ser tratados com Onduarp que contém as mesmas doses dos componentes.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Onduarp é um comprimido por dia.

A dose máxima recomendada é de Onduarp 80 mg/10 mg, um comprimido por dia. Onduarp está indicado para tratamento prolongado.

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns, podendo resultar num aumento dos efeitos hipotensivos (ver secção 4.5).

Terapêutica coadjuvante

Onduarp 80 mg/10 mg pode ser utilizado em doentes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com doses inferiores de Onduarp 40 mg/10 mg ou Onduarp 80 mg/5 mg

É recomendado um ajuste individual da dose com os componentes (ie. amlodipina e telmisartan) antes de mudar para a associação de dose fixa. Desde que clinicamente adequado, pode ser considerada a transferência direta da monoterapia para o tratamento com combinação fixa.

Os doentes tratados com 10 mg de amlodipina que registarem quaisquer reações adversas que limitem a dose, nomeadamente edema, podem passar para Onduarp 40 mg/5 mg uma vez por dia, reduzindo a dose de amlodipina sem diminuir a resposta global anti-hipertensora esperada.

Terapêutica de substituição

Os doentes tratados com comprimidos de telmisartan e amlodipina separadamente podem, em vez disso, tomar comprimidos Onduarp contendo as mesmas doses dos componentes num só comprimido por dia, tornando o tratamento mais cómodo e aumentando a adesão .

População especial

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose no doente idoso. Existe pouca informação sobre a utilização em doentes muito idosos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Dispõe-se de experiência limitada em relação a doentes com insuficiência renal grave ou sujeitos a hemodiálise. Onduarp deve ser administrado com precaução a estes doentes uma vez que a amlodipina e o telmisartan não são dialisáveis (ver também secção 4.4).

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

Onduarp deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática moderada. A dose de telmisartan para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4). Onduarp está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onduarp em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onduarp pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que Onduarp seja tomado com um pouco de líquido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares e compromisso hepático grave
- Choque (incluindo choque cardiogénico)
- Hipotensão grave
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca pós enfarte agudo do miocárdio hemodinamicamente instável

O uso concomitante de telmisartan com aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. Nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido, a não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

Insuficiência hepática

O telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan em doentes com doenças obstrutivas biliares ou insuficiência hepática. Além disso, como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada.

Onduarp deverá ser usado com precaução nestes doentes.

Hipertensão vascular renal

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcional são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

Quando Onduarp é utilizado em doentes com compromisso da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Onduarp em doentes com transplante renal recente.

O telmisartan e a amlodipina não são dializáveis.

Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de telmisartan. Se ocorrer hipotensão com Onduarp, o doente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. O tratamento pode continuar depois de a tensão arterial estar estabilizada.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

O uso de telmisartan em associação com o aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 ml/min/1.73 m²) (ver secção 4.3).

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, têm sido notificadas hipotensão, síncope, hipercaliemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente quando são associados medicamentos que afetam este sistema. Assim, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ex. pela administração de telmisartan com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona) não é recomendado. É recomendada uma monitorização da função renal, caso a coadministração seja considerada necessária.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário por norma não responderão a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, não é recomendado o uso de telmisartan.

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um cuidado especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Angina instável, enfarte agudo do miocárdio

Não há dados que apoiem a utilização de Onduarp em doentes com angina instável e durante ou num prazo de um mês após enfarte do miocárdio.

Insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo controlado com placebo (PRAISE-2) sobre a utilização de amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA de etiologia não-isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção 5.1).

Doentes diabéticos tratados com insulina ou com anti-diabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, deve ser considerada uma monitorização adequada da glicose sanguínea nestes doentes; um ajuste da dose de insulina ou dos anti-diabéticos poderá ser necessário quando indicado.

Hipercalemiemia

A utilização de fármacos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercalemiemia. A hipercalemiemia pode ser fatal em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes. A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercalemiemia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercalemiemia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetoprim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquémia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma extensivo).

Nestes doentes recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (E420). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar Onduarp.

Outros

Tal como com qualquer medicamento anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram observadas interações entre os dois componentes destas combinações de dose fixa nos estudos clínicos.

Interações frequentes associadas à combinação

Não foram efetuados estudos de interação.

A ser considerado na utilização concomitante

Outros medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da pressão arterial de Onduarp pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Medicamentos com potencial hipotensivo

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode esperar-se que os seguintes fármacos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo Onduarp: baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos. Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool.

Corticosteroides (via sistémica)

Redução do efeito anti-hipertensor.

Interações associadas ao telmisartan

Contraindicações (ver secção 4.3)

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A associação de telmisartan com aliscireno é contra-indicada em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²) e não é recomendado em outros doentes (ver secções 4.3, 4.4).

Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamtereno, ou a amilorida, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a administração conjunta de antagonistas do recetor da angiotensina II e de medicamentos que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na deterioração posterior da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Ramipril

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril provocou um aumento da AUC_{0-24} e C_{max} do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. Não é conhecida a relevância clínica desta observação.

A ser considerado na utilização concomitante

Digoxina

Quando o telmisartan foi co-administrado com digoxina, foram observados aumentos médios de digoxina no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%). Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Interações associadas à amlodipina

Utilizações concomitantes que requerem precaução

Inibidores do CYP3A4

Com a utilização concomitante com o inibidor do CYP3A4 a eritromicina em doentes jovens e diltiazem em doentes idosos, respetivamente, a concentração sérica de amlodipina aumentou 22% e 50 %, respetivamente. No entanto, a relevância clínica deste resultado não está completamente esclarecida. Não pode afastar-se a hipótese de inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar mais as concentrações séricas da amlodipina do que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando associada a inibidores do CYP3A4. Não foram, contudo, notificados quaisquer acontecimentos adversos atribuíveis a esta interação.

Indutores do CYP3A4

Não há dados disponíveis sobre o efeito dos indutores do CYP3A4 sobre a amlodipina. A utilização concomitante de indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar uma menor concentração sérica de amlodipina.

Toranja e sumo de toranja

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de 10 mg de amlodipina em 20 voluntários saudáveis não teve um efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas da amlodipina. A utilização concomitante de amlodipina e toranja ou sumo de toranja continua a não ser recomendada, uma vez que a biodisponibilidade da amlodipina pode aumentar em alguns em doentes e pode resultar num aumento dos efeitos hipotensivos.

A ser considerado na utilização concomitante

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de amlodipina com sinvastatina 80 mg resultou num aumento da exposição à sinvastatina de 77%, quando comparada com a administração de apenas sinvastatina. Assim recomenda-se a limitação da dose de sinvastatina para 20 mg, em doentes que estejam em tratamento concomitante com amlodipina.

Outros

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, antiácidos (gel de hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, simeticona), cimetidina, ciclosporina, antibióticos e hipoglicemiantes. Quando se utilizou concomitantemente amlodipina e sildenafil, cada um dos agentes exerceu o seu efeito hipotensivo independente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Onduarp em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com Onduarp.

Telmisartan

Não se recomenda a utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes.

A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amlodipina

Dados de um número limitado de mulheres grávidas expostas à amlodipina não indicam que a amlodipina ou outros antagonistas dos recetores de cálcio tenham um efeito nocivo na saúde do feto. No entanto, pode existir um risco de trabalho de parto prolongado.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan e/ou amlodipina durante a amamentação, não é recomendado o tratamento com Onduarp, sendo preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados com a combinação de dose fixa ou com os componentes individuais.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva separados com a combinação de telmisartan e amlodipina.

Em ensaios pré-clínicos, não foram observados efeitos do telmisartan na fertilidade do macho ou da fêmea. Também não foram notificados efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea para a amlodipina (ver secção 5.3)

Foram observadas alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozoides que podem dificultar a fecundação, em estudos pré-clínicos e *in vitro*, com bloqueadores dos canais de cálcio. Não foi estabelecida a sua relevância clínica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Onduarp tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados de que poderão ocorrer reações adversas como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens durante o tratamento (ver secção 4.9). Por isso, recomenda-se precaução, quando os doentes conduzirem ou operarem máquinas. Se os doentes tiverem reações adversas, deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas e edema periférico. Muito raramente pode ocorrer síncope grave (menos de 1 caso por cada 1.000 doentes).

A segurança e tolerabilidade de Onduarp foram avaliadas em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3500 doentes, dos quais mais de 2500 foram tratados concomitantemente com telmisartan e amlodipina.

Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			cistite
Perturbações do foro psiquiátrico			depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	tonturas	sonolência, cefaleias, parestesias	Síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor
Afeções do ouvido e do labirinto		vertigens	
Cardiopatias		bradicardia, palpitações	
Vasculopatias		hipotensão, hipotensão ortostática, rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse	
Doenças gastrointestinais		dores abdominais, diarreia, náuseas	vómitos, hipertrofia gengival, dispepsia, secura da boca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido	eczema, eritema, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		artralgia, espasmos musculares (cãibras nas pernas), mialgia,	dor nas costas, dor nas extremidades (dores nas pernas)
Doenças renais e urinárias			noctúria
Sistema reprodutor e distúrbios mamários		disfunção erétil	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	edema periférico	Astenia, dor torácica, fadiga, edema	mal-estar
Exames complementares de diagnóstico		aumento das enzimas hepáticas	aumento do ácido úrico sérico

Informações adicionais sobre os componentes individuais

As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais (telmisartan ou amlodipina) podem ser também reações adversas potenciais com Onduarp, mesmo que não tenham sido observados em ensaios clínicos ou após a introdução no mercado.

Telmisartan

Infeções e infestações

Pouco frequente:

Infeção do trato respiratório superior, incluindo faringite e sinusite, infeção do trato urinário, incluindo cistite

Raro:

Sépsis incluindo casos fatais¹

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente:

Anemia

Raro:

Trombocitopenia, eosinofilia

Doenças do sistema imunitário	
Raro:	Hipersensibilidade, reação anafilática
Perturbações da nutrição e do metabolismo	
Pouco frequente:	Hipercaliémia
Raro:	Hipoglicémia (em doentes diabéticos)
Afeções oculares	
Raro:	Perturbações visuais
Cardiopatias	
Raro:	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequente:	Dispneia
Doenças gastrintestinais	
Pouco frequente:	Flatulência
Raro:	Desconforto gástrico
Doenças hepato-biliares	
Raro:	Alterações da função hepática, perturbações hepáticas ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequente:	Hiperhidrose
Raro:	Angioedema (com resultado fatal), erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Raro:	Dor tendinosa (sintomas semelhantes aos de tendinite)
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequente:	Insuficiência renal incluindo insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Raro:	Síndrome gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequente:	Elevação da creatinina sérica
Raro:	Elevação da creatinina fosfoquinase sérica, diminuição da hemoglobina

¹: o acontecimento pode ser um acaso ou estar relacionado com um mecanismo de ação não conhecido

²: a maioria dos casos de alterações da função hepática / perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar estas reações adversas.

Amlodipina

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raro: Leucocitopenia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Muito raro: Hipersensibilidade

Perturbações da nutrição e do metabolismo

Muito raro: Hiperglicemia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequente: Alterações do humor

Raro: Confusão

Doenças do sistema nervoso

Muito raro: Síndrome extrapiramidal

Afeções oculares

Pouco frequente: Perturbação visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: Zumbidos

Cardiopatias

Muito raro: Enfarte do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular

Vasculopatias

Muito raro: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: Dispneia, rinite

Doenças gastrintestinais

Pouco frequente: Alterações dos hábitos intestinais

Muito raro: Pancreatite, gastrite

Afeções hepatobiliares

Muito raro: Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequente: Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose

Muito raro: Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade

Doenças renais e urinárias

Pouco frequente: Mictúria, polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequente: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequente: Dor

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequente: Aumento de peso, perda de peso

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas de sobredosagem estejam em linha com uma exacerbação dos efeitos farmacológicos. As manifestações mais proeminentes de sobredosagem com telmisartan serão previsivelmente hipotensão e taquicardia; também têm sido notificados bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

A sobredosagem com amlodipina pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

Tratamento

O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem quer com telmisartan, quer com amlodipina.

Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal com elevação das extremidades, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume. Deve ser instituído tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. O telmisartan e a amlodipina não são removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Agentes que atuam sobre o sistema da renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio, Código ATC: C09DB04.

Onduarp combina dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: um antagonista do recetor da angiotensina II, o telmisartan, e um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico, a amlodipina.

A combinação destas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, diminuindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos componentes isoladamente.

Onduarp uma vez por dia provoca uma diminuição efetiva e consistente da pressão arterial ao longo do intervalo terapêutico de 24 horas.

Telmisartan

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie as reações adversas mediados pela bradiquinina.

Nos seres humanos, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dose e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) inicial. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são inconsistentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, originando uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga aos locais de ligação da dihidropiridina e não-dihidropiridina. A amlodipina é relativamente seletiva para os vasos, tendo um efeito mais acentuado sobre as células da musculatura lisa vascular do que sobre as células do músculo cardíaco.

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Em doentes com hipertensão com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina provocaram uma diminuição da resistência vascular renal e um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo renal plasmático efetivo, sem alterarem a fração de filtração ou proteinúria.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Uso em doentes com insuficiência cardíaca:

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de seguimento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de notificações de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

Telmisartan/Amlodipina

Num estudo fatorial multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e com um grupo paralelo, com a duração de 8 semanas, em 1461 doentes com hipertensão ligeira a grave (pressão diastólica média na posição sentado ≥ 95 e < 110 mmHg), o tratamento com cada dose combinada de Onduarp originou reduções significativamente maiores da pressão diastólica e sistólica e maiores taxas de controlo do que a monoterapia com os respetivos componentes.

Onduarp mostrou reduções da pressão diastólica e sistólica relacionadas com a dose para todo o intervalo de doses de -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). A diminuição da pressão arterial diastólica < 90 mmHg foi obtida em 71,6%, 74,8%, 82,1% e 85,3% dos doentes, respetivamente. Os valores foram ajustados por linha de base e país.

O efeito anti-hipertensor foi obtido, na maioria dos casos, no espaço de 2 semanas após o início da terapêutica. Num sub-conjunto de 1050 doentes com hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% tiveram uma resposta suficiente à monoterapia com telmisartan ou amlodipina. As variações médias observadas na pressão sistólica/diastólica com a terapêutica combinada com amlodipina 5 mg (-22,2/-17,2 mmHg com 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80 mg/5 mg) foram comparáveis ou maiores do que as que foram observadas com amlodipina 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg) e ficaram associadas a uma taxa significativamente menor de edema (1,4% com 40 mg/5 mg; 0,5% com 80 mg/5 mg; 17,6% com amlodipina 10 mg).

A monitorização por medições da pressão arterial realizadas em ambulatório (MAPA) realizadas num sub-conjunto de 562 doentes confirmou os resultados observados com diminuições das medições clínicas da pressão arterial sistólica e diastólica consistentes ao longo de todo o período da dose (24 horas).

Num outro estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 1097 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 5 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou só com amlodipina (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, a ambas as doses da monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg com 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg *versus* -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg com amlodipina 5 mg e 10 mg e foram obtidas taxas mais elevadas de controlo da pressão diastólica em comparação com as respetivas monoterapias (56,7%, 63,8% com 40mg/5mg e 80mg/5mg *versus* 42%, 56,7% com amlodipina 5 mg e 10 mg). As taxas de edema foram significativamente menores com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg do que com amlodipina 10 mg (4,4% *versus* 24,9%, respetivamente).

Num outro estudo multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, com controlo ativo e com um grupo paralelo, 947 doentes com hipertensão ligeira a grave não adequadamente controlada com amlodipina 10 mg foram tratados com Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou só amlodipina (10

mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações foi superior, em termos estatisticamente significativos, à monoterapia com amlodipina na diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* -7,4/-6,5 mmHg com amlodipina 10 mg) e foram obtidas taxas mais elevadas de normalização da pressão diastólica em comparação com a monoterapia (63,7%, 66,5% com 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg *versus* 51,1% com amlodipina 10 mg).

Em dois estudos correspondentes de follow-up, abertos e de longo prazo, realizados ao longo de um período superior a 6 meses, o efeito de Onduarp manteve-se ao longo de todo o período do ensaio. Foi igualmente observado que alguns doentes não adequadamente controlados com Onduarp 40 mg/10 mg conseguiam uma diminuição adicional da pressão arterial com a titulação para Onduarp 80 mg/10 mg.

A incidência global de reações adversas com Onduarp no programa de ensaios clínicos foi baixa, com apenas 12,7% dos doentes tratados a registarem reações adversas. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e tonturas (ver também secção 4.8). As reações adversas notificadas estavam de acordo com as que eram esperadas tendo em conta os perfis de segurança dos componentes telmisartan e amlodipina. Não foram observadas reações adversas novas ou mais graves. Os acontecimentos relacionados com edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram consistentemente menores em doentes tratados com Onduarp do que em doentes tratados com amlodipina 10 mg. No ensaio de desenho fatorial, as taxas de edema foram de 1,3 % com Onduarp 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg, 8,8 % com Onduarp 40 mg/10 mg e 80 mg/10 mg e 18,4% com amlodipina 10 mg. Nos doentes não controlados com amlodipina 5 mg, as taxas de edema foram de 4,4% com 40 mg/5 mg e 80 mg/5 mg e 24,9% com amlodipina 10 mg.

O efeito anti-hipertensor de Onduarp foi semelhante independentemente da idade e sexo, e também semelhante em doentes com e sem diabetes.

Onduarp não foi estudado em nenhuma população a não ser a dos doentes com hipertensão. Telmisartan foi estudado num estudo de grande dimensão com 25.620 doentes com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares (ONTARGET). A amlodipina foi estudada em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença coronária documentada por angiografia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Onduarp em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética da combinação de dose fixa (CDF)

A velocidade e extensão da absorção de Onduarp são equivalentes à biodisponibilidade do telmisartan e da amlodipina, quando administrados como comprimidos separados.

Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50%. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) do telmisartan varia desde aproximadamente 6% (dose de 40 mg) até aproximadamente 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pelos alimentos.

Distribuição

O telmisartan liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário (V_{dss}) é aproximadamente de 500 l.

O volume de distribuição da amlodipina é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante estão ligados às proteínas plasmáticas em doentes hipertensos.

Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

A amlodipina é extensivamente (cerca de 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação >20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência clinicamente relevante de acumulação de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado nas fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A depuração plasmática total (Cl_{tot}) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida plasmática terminal aproximadamente de 30 a 50 horas e esta conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos no estado estacionários são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. Dez por cento da amlodipina e 60% dos metabolitos da amlodipina são excretados pela urina.

Linearidade/não-linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC do telmisartan provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A C_{max} e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

A amlodipina tem uma farmacocinética linear.

Populações especiais

População pediátrica (com menos de 18 anos de idade)

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos na população pediátrica.

Género

Foram observadas diferenças na concentração plasmática de telmisartan, sendo a C_{max} e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes superiores, respetivamente, em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino.

Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre doentes jovens e doentes idosos.

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação.

Insuficiência renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas de telmisartan em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser removido por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta de telmisartan até perto de 100%. A semivida de eliminação de telmisartan não é alterada em doentes com insuficiência hepática. Os doentes com insuficiência hepática a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento de cerca de 40-60% na AUC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Uma vez que os perfis de toxicidade não-clínica do telmisartan e da amlodipina não se sobrepõem, não se esperava uma exacerbação da toxicidade com a combinação, o que foi confirmado num estudo de toxicologia sub-crónica (13 semanas) em ratos em que foram testadas doses de 3,2/0,8, 10/2,5 e 40/10 mg/kg de telmisartan e amlodipina.

Os dados pré-clínicos disponíveis para os componentes desta combinação de dose fixa são apresentados a seguir:

Telmisartan

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) no rato e no cão. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino. Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não existe uma evidência clara de um efeito teratogénico. Contudo, foi observado com doses tóxicas de telmisartan, um efeito no desenvolvimento pós-natal da ninhada tais como baixo peso corporal e atraso na abertura dos olhos.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

Amlodipina

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade de reprodução em ratos, observaram-se com doses elevadas parto tardio, prolongamento do trabalho de parto e menor sobrevivência fetal e das crias. A amlodipina não evidenciou qualquer efeito sobre a fertilidade de ratos tratados por via oral com maleato de amlodipina (os machos durante 64 dias e as fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) com doses até 10 mg amlodipina/kg/dia (cerca de 10 vezes a dose máxima recomendada no ser humano de 10 mg/dia numa base de mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Azul brilhante FCF (E 133)
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Esterato de magnésio
Amido de milho
Meglumina
Celulose microcristalina
Povidona (K25)
Amido pré-gelificado
Hidróxido de sódio
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.
Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.
Retire o comprimido do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) numa embalagem com 28 comprimidos ou blisters perfurados de dose única de alumínio/alumínio (PA/Al/PVC/Al) em embalagens múltiplas com 360 (4 embalagens de 90 x 1) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/729/005 (28 comprimidos)
EU/1/11/729/006 (36 (4 x 90 x 1) comprimidos)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 novembro 2011
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança

O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar relatórios periódicos de segurança para este produto de acordo com os requisitos estabelecidos na lista de datas de referência da União Europeia (lista EURD) previstos no artigo 107c (7) da Directiva 2001/83/CE e publicado no site de medicamentos Europeus.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

▪

Não aplicável

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 40 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 40 mg/5 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de 7 comprimidos - 40 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - 40 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 40 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 40 mg/10 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de 7 comprimidos - 40 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 40 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - 80 mg/5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (as amlodipina besilate).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM "BLUE BOX" - 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Componente de uma embalagem múltipla, com 4 embalagens, cada uma contendo 90 x 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – COM “BLUE BOX” - 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 5 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de 7 comprimidos - 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 80 mg/5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/5 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM - 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/729/005 (28 comprimidos)...

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – SEM “BLUE BOX” - 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Componente de uma embalagem múltipla, com 4 embalagens, cada uma contendo 90 x 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ROTULAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 360 (4 EMBALAGENS DE 90 x 1 COMPRIMIDOS) – Com “Blue Box” - 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan e 10 mg amlodipina (sob a forma de besilato de amlodipina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Para informações adicionais consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla com 4 embalagens, contendo cada uma 90 x 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar na embalagem original para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de 7 comprimidos - 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister de doses unitárias de 10 comprimidos - 80 mg/10 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onduarp 80 mg/10 mg comprimidos
telmisartan/amlodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Onduarp 40 mg /5 mg comprimidos
Telmisartan/Amlodipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto.

O que contém este folheto:

1. O que é Onduarp e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp
3. Como tomar Onduarp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onduarp
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onduarp e para que é utilizado

Os comprimidos Onduarp contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

Onduarp é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp

Não tome Onduarp

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Onduarp no início da gravidez – Advertências e precauções e Secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se tiver hipotensão (tensão arterial baixa) grave (incluindo choque).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- se tem diabetes mellitus ou compromisso da função renal e se está a fazer tratamento com Rasilez.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onduarp.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Onduarp:

- se estiver a tomar Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- se estiver a tomar digoxina.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Onduarp.

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de Onduarp em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onduarp

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses outros medicamentos ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Onduarp:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).

- Inibidores ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, inibidores da renina.
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Eritromicina (antibiótico).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Onduarp pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Onduarp pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos) ou álcool. A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Onduarp com alimentos e bebidas

Ver secção 3.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja enquanto estiver a tomar Onduarp, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Onduarp.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Onduarp antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Onduarp. Onduarp não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Onduarp não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Onduarp contém sorbitol.

Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Onduarp

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Em caso de dúvidas consulte o seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada de Onduarp é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Onduarp com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Onduarp do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Caso se tenha esquecido de tomar Onduarp

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Onduarp

É importante que tome Onduarp todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Onduarp é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários que, no entanto, não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Onduarp.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema).

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoos), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Onduarp.

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, picada, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada*, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue.

* A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódoas negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muitos raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto..

5. Como conservar Onduarp

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onduarp

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina.
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

Qual o aspeto de Onduarp e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Onduarp 40 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A1 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado na outra face.

Onduarp é fornecido numa embalagem contendo 28 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio.

É possível que nem todas as embalagens possam estar comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Hrvatska

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

France

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Onduarp 40 mg /10 mg comprimidos
Telmisartan/Amlodipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto.

O que contém este folheto:

1. O que é Onduarp e para que é utilizado
2. O que precisa saber antes de tomar Onduarp
3. Como tomar Onduarp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onduarp
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onduarp e para que é utilizado

Os comprimidos Onduarp contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

Onduarp é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp

Não tome Onduarp

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Onduarp no início da gravidez – ver Advertências e precauções e Secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se tiver hipotensão (tensão arterial baixa) grave (incluindo choque).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- se tem diabetes mellitus ou compromisso da função renal e se está a fazer tratamento com Rasilez.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onduarp.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Onduarp:

- se estiver a tomar Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- se estiver a tomar digoxina.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Onduarp.

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de Onduarp em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onduarp

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses outros medicamentos ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Onduarp:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).
- Inibidores ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, inibidores da renina.
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Eritromicina (antibiótico).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Onduarp pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Onduarp pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos) ou álcool. A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Onduarp com alimentos e bebidas

Ver secção 3.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Onduarp, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Onduarp.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhará-a a interromper Onduarp antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Onduarp. Onduarp não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Onduarp não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Onduarp contém sorbitol.

Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Onduarp

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Em caso de dúvidas consulte o seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada de Onduarp é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Onduarp com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Onduarp do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Caso se tenha esquecido de tomar Onduarp

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Onduarp

É importante que tome Onduarp todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Onduarp é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários que, no entanto, não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Onduarp.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema)

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoos), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Onduarp:

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada*, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue.

* A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódos negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto.

5. Como conservar Onduarp

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação.

Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onduarp

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de basilato).
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

Qual o aspeto de Onduarp e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Onduarp 40 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A2 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado na outra face.

Onduarp é fornecido numa embalagem contendo 28 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio.

É possível que nem todas as embalagens possam estar comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Onduarp 80 mg /5 mg comprimidos
Telmisartan/Amlodipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto.

O que contém este folheto:

1. O que é Onduarp e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp
3. Como tomar Onduarp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onduarp
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onduarp e para que é utilizado

Os comprimidos Onduarp contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

Onduarp é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp

Não tome Onduarp

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Onduarp no início da gravidez – ver Advertências e precauções e Secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se tiver hipotensão (tensão arterial baixa) grave (incluindo choque).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- se tem diabetes mellitus ou compromisso da função renal e se está a fazer tratamento com Rasilez.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onduarp.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Onduarp:

- se estiver a tomar Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- se estiver a tomar digoxina.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Onduarp.

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de Onduarp em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onduarp

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses outros medicamentos ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Onduarp:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).

- Inibidores ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, inibidores da renina.
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Eritromicina (antibiótico).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Onduarp pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Onduarp pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos) ou álcool. A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Ao tomar Onduarp com alimentos e bebidas

Ver secção 3.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Onduarp, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Onduarp.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Onduarp antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Onduarp. Onduarp não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Onduarp não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Onduarp contém sorbitol.

Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Onduarp

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Em caso de dúvidas consulte o seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada de Onduarp é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias.

Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Onduarp com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Onduarp do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Caso se tenha esquecido de tomar Onduarp

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Onduarp

É importante que tome Onduarp todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Onduarp é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários que, no entanto, não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Twynsta.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema)

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoos), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Onduarp.

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada*, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue.

* A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódos negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto.

5. Como conservar Onduarp

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de conservação.

Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onduarp

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 5 mg de amlodipina (na forma de besilato).
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

Qual o aspeto de Onduarp e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Onduarp 80 mg/5 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A3 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado na outra face.

Onduarp é fornecido numa embalagem contendo 28 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio e numa embalagem contendo 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que nem todas as embalagens possam estar comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Hrvatska

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

France

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Onduarp 80 mg /10 mg comprimidos
Telmisartan/Amlodipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários possíveis não mencionados neste folheto.

O que contém este folheto:

1. O que é Onduarp e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp
3. Como tomar Onduarp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Onduarp
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onduarp e para que é utilizado

Os comprimidos Onduarp contêm dois componentes ativos chamados telmisartan e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a sua hipertensão (tensão arterial alta):

- O telmisartan pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos recetores da angiotensina II”. A angiotensina II é uma substância produzida no seu organismo, que provoca o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, aumentando assim a sua tensão arterial. O telmisartan bloqueia o efeito da angiotensina II.
- A amlodipina pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede a passagem do cálcio para as paredes dos vasos sanguíneos, impedindo assim o estreitamento desses vasos.

Isto significa que ambas as substâncias ativas atuam em conjunto para impedir o estreitamento dos seus vasos sanguíneos, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e uma diminuição da sua pressão arterial.

Onduarp é utilizado para tratar a hipertensão

- em doentes adultos cuja pressão arterial não é suficientemente controlada com amlodipina.
- em doentes adultos já tratados com telmisartan e amlodipina, em comprimidos separados, e que desejam, por razões de comodidade, tomar as mesmas doses num único comprimido.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode causar lesão nos vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode colocar os doentes em risco de acontecimentos graves como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou renal, acidente vascular cerebral ou cegueira. Normalmente, não há sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrer lesão. Por isso, é importante medir regularmente a sua pressão arterial para verificar se a mesma se encontra dentro dos valores normais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onduarp

Não tome Onduarp

- se tem alergia ao telmisartan ou à amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a outras dihidropiridinas (um tipo de bloqueadores de canais de cálcio).
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Onduarp no início da gravidez – ver Advertências e precauções e Secção Gravidez).
- se sofre de problemas graves no fígado ou de obstrução biliar (problemas com a drenagem da biliar a partir do fígado e da vesícula biliar).
- se tiver hipotensão (tensão arterial baixa) grave (incluindo choque).
- se sofre de baixo débito cardíaco devido a um problema cardíaco grave.
- se tem diabetes mellitus ou compromisso da função renal e se está a fazer tratamento com Rasilez.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onduarp.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se sofre ou alguma vez sofreu de qualquer uma das seguintes condições ou doenças:

- Doença renal (nos rins) ou transplante renal.
- Estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins (estenose arterial renal).
- Doença do fígado.
- Problemas no coração.
- Níveis aumentados de aldosterona (que levam a retenção de sal e água no organismo juntamente com desequilíbrio de vários minerais sanguíneos).
- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode acontecer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiência salina devida a terapêutica diurética (“comprimidos de água”), dieta pobre em sal, diarreia ou vômito.
- Níveis elevados de potássio no sangue.
- Diabetes.
- Estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- Dor no peito relacionada com o coração, em repouso ou com esforço mínimo (angina instável).
- Depois de um ataque cardíaco ocorrido nas quatro semanas anteriores.

Fale com o seu médico antes de tomar Onduarp:

- se estiver a tomar Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- se estiver a tomar digoxina.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deve informar o seu médico de que está a tomar Onduarp.

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de Onduarp em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onduarp

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses outros medicamentos ou tomar outras precauções. Em alguns casos pode ter que parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se especialmente aos medicamentos abaixo listados quando tomados ao mesmo tempo que Onduarp:

- Medicamentos contendo lítio para tratar alguns tipos de depressão.

- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, substitutos salinos contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (um tipo de diuréticos).
- Inibidores ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, inibidores da renina.
- AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina ou ibuprofeno), heparina, imunossuppressores (tais como ciclosporina ou tacrolimus) e o antibiótico trimetoprim.
- Rifampicina, Hipericão.
- Medicamentos utilizados para tratar o VIH/SIDA (por exemplo, ritonavir) ou para tratamento de infeções fúngicas (por exemplo, cetoconazol).
- Eritromicina (antibiótico).
- Diltiazem (medicamento para o coração).
- Sinvastatina para reduzir elevados níveis de colesterol.
- Rasilez, um medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- Digoxina.

À semelhança do que se verifica com outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, o efeito do Onduarp pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, tais como aspirina e ibuprofeno) ou corticosteroides.

Onduarp pode aumentar o efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina, neurolépticos ou antidepressivos) ou álcool. A hipotensão pode ainda ser agravada pelo álcool. Pode senti-la sob a forma de tonturas ao levantar-se.

Ao tomar Onduarp com alimentos e bebidas

Ver secção 3.

Não deve consumir sumo de toranja ou toranja quando estiver a tomar Onduarp, porque a toranja e o sumo de toranja podem conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos da substância ativa amlodipina em alguns doentes e podem aumentar o efeito de diminuição da tensão arterial do Onduarp.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la a interromper Onduarp antes de engravidar ou assim que souber que está grávida e a tomar outro medicamento em vez de Onduarp. Onduarp não é recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Onduarp não está recomendado em mães a amamentar, e o seu médico poderá indicar outro tratamento, se quiser continuar a amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou prematuro.

Aconselhe-se junto do seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem ter efeitos secundários como síncope, sonolência, tonturas ou vertigens (sensação de andar à roda) quando estão a ser tratadas para a pressão arterial elevada. Se sentir algum destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize máquinas.

Onduarp contém sorbitol.

Se o seu médico lhe tiver dito que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Onduarp

Tome sempre este medicamento exatamente como o seu médico lhe indicou. Em caso de dúvidas consulte o seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada de Onduarp é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora todos os dias. Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Pode tomar Onduarp com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com alguma água ou outra bebida não alcoólica.

Se o seu fígado não está a funcionar normalmente, a dose normal não deve exceder um comprimido de 40 mg/5 mg ou um comprimido de 40 mg/10 mg por dia.

Se tomar mais Onduarp do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico, o seu farmacêutico ou as urgências do hospital mais próximo. Poderá ocorrer uma acentuada diminuição da pressão arterial e batimento acelerado do coração. Também foram notificados batimento lento do coração, tonturas, diminuição da função renal incluindo insuficiência renal e hipotensão acentuada e prolongada, incluindo choque e morte.

Caso se tenha esquecido de tomar Onduarp

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre e depois continue como habitualmente. Se não tomar o seu comprimido num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **Não tome** uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Onduarp

É importante que tome Onduarp todos os dias até o seu médico lhe dar instruções em contrário. Se tiver a sensação de que o efeito de Onduarp é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como os demais medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários que, no entanto, não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”, é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório), rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao Onduarp.

Os efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Tonturas, inchaço dos tornozelos (edema)

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Sonolência (sentir sono), enxaquecas, dores de cabeça, formigueiro ou adormecimento das mãos ou pés, sensação de rotação (vertigem), ritmo cardíaco lento, palpitações (sensação de sentir o seu coração a bater), tensão arterial baixa (hipotensão), tonturas quando se põe de pé (hipotensão ortostática), rubor (vermelhidão), tosse, dor gástrica (dor abdominal), diarreia, náuseas (enjoos), comichão, dor nas articulações, câibras musculares, dores musculares, incapacidade de conseguir uma ereção, astenia (sensação de cansaço), dor no peito, cansaço, inchaço (edema), níveis aumentados de enzimas hepáticas.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Infeções do trato urinário, sensação de tristeza (depressão), sensação de ansiedade, danos nos nervos das mãos ou dos pés, diminuição do tato, dificuldade em adormecer, desmaio, lesões dos nervos do sistema nervoso periférico, diminuição da sensibilidade dos nervos, alterações do paladar, tremores, vômitos, gengivas inchadas, desconforto abdominal, boca seca, eczema (alteração cutânea), vermelhidão da pele, dores nas costas, dores nas pernas, necessidade de urinar durante a noite, sensação de mal-estar, níveis aumentados de ácido úrico no sangue.

Os seguintes efeitos secundários foram observados com os componentes telmisartan ou amlodipina e podem ocorrer também com Onduarp.

Telmisartan

Nos doentes tratados apenas com telmisartan, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeções do trato urinário, infeções do trato respiratório superior (por exemplo, dores de garganta, sinusite, constipação), diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), níveis elevados de potássio no sangue, falta de ar, inchaço, transpiração aumentada, alterações renais incluindo insuficiência renal aguda, incapacidade súbita do funcionamento dos rins, níveis elevados de creatinina.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Níveis elevados de potássio, aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica (ex.: erupção cutânea, comichão, dificuldade em respirar, pieira, inchaço da face ou baixa tensão arterial), baixos níveis de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), visão alterada, batimento cardíaco acelerado, mal-estar no estômago, função hepática alterada*, urticária, erupção cutânea de causa medicamentosa, inflamação dos tendões, doença do tipo gripal (por exemplo, dores musculares, sensação de mal-estar generalizada), diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea) e níveis aumentados da creatinina fosfoquinase no sangue.

* A maioria dos casos de função hepática alterada e perturbações hepáticas provenientes da experiência pós-comercialização com telmisartan ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses apresentam maior probabilidade de apresentar este efeito secundário.

Amlodipina

Nos doentes tratados apenas com amlodipina, foram notificados os seguintes efeitos secundários adicionais:

Os efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Alterações de humor, visão alterada, zumbidos nos ouvidos, dificuldade em respirar, espirros/corrimento nasal, alteração dos hábitos intestinais, perda de cabelo, nódos negras ou sangramento não habituais (lesões das células vermelhas do sangue), descoloração da pele, aumento da transpiração, dificuldade em urinar, aumento da necessidade de urinar, sobretudo durante a noite, aumento mamário no homem, dor, aumento de peso, perda de peso.

Os efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

Confusão.

Os efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Diminuição do número de células brancas do sangue (leucopenia), baixa das plaquetas (trombocitopenia), reação alérgica, (por exemplo, erupção cutânea, comichão, pieira, inchaço da face ou hipotensão), excesso de açúcar no sangue, movimentos incontrolláveis de contração ou espasmos, ataque cardíaco, frequência cardíaca irregular, inflamação dos vasos sanguíneos, inflamação do pâncreas, inflamação do revestimento do estômago (gastrite), inflamação do fígado, amarelecimento da pele (icterícia), elevação dos níveis das enzimas hepáticas com icterícia, inchaço rápido da pele e mucosas (angioedema), reações cutâneas graves, urticária, reações alérgicas graves, com erupções de bolhas na pele e membranas mucosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson), aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

5. Como conservar Onduarp

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura de acondicionamento. Deve conservar o seu medicamento na embalagem de origem para proteger os comprimidos da luz e da humidade. Retire o seu comprimido de Onduarp do blister apenas imediatamente antes de o tomar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onduarp

- As substâncias ativas são o telmisartan e a amlodipina.
Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 10 mg de amlodipina (na forma de besilato).
- Os outros componentes são: Sílica coloidal anidra, azul brilhante FCF (E 133), óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona (K25), amido pré-gelatinizado, hidróxido de sódio e sorbitol (E420).

Qual o aspeto de Onduarp e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Onduarp 80 mg/10 mg são azuis e brancos de forma oval com duas camadas, gravados com o código do produto A4 gravado numa das faces e o logotipo da companhia gravado na outra face.

Onduarp é fornecido numa embalagem contendo 28 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio e numa embalagem contendo 360 (4 x 90 x 1) comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de doses unitárias.

É possível que nem todas as embalagens possam estar comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Hrvatska

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

France

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado