

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 40 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 168,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu două straturi albastru și alb, marcate cu codul AT pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Onduarp este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Onduarp comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onduarp comprimate este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat Onduarp 80 mg/10 mg pe zi. Onduarp este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acestuia, la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct.4.5).

Terapie în asociere

Onduarp 40 mg/5 mg comprimate poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu amlodipină 5 mg utilizată în monoterapie.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică

amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Onduarp 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat

Terapie de substituție

Pentru creșterea confortului și complianței la administrare a tratamentului, pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Onduarp comprimate, care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea Onduarp acestor tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Onduarp trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Onduarp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Onduarp la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu sunt stabilite. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Onduarp poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Onduarp cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen)
- Hipotensiune arterială severă
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, Onduarp trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează Onduarp la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Onduarp la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării Onduarp apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (incluzând insuficiență renală acută) ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, mai ales dacă se administrează concomitent medicamente care afectează acest sistem. Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu prin administrarea concomitentă de telmisartan cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) nu este, de aceea, recomandată. Este recomandată monitorizarea cu atenție a funcției renale, dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea Onduarp în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct.5.1).

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu .

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravare a disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rabdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze Onduarp.

Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

Alte medicamente antihipertensive

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Onduarp poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând Onduarp, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Contraindicată (vezi punctul 4.3)

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Administrarea concomitentă de telmisartan cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) și nu este recomandată altor pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4).

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori CYP3A4

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

Inductori ai CYP3A4

Nu există date disponibile în ceea ce privește efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A (adică rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate duce la o scădere a concentrației plasmatice a amlodipinei.

Grapefruit și suc de grapefruit

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

Altele

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, ciclosporină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Onduarp la gravide. Nu au fost efectuate studii cu Onduarp cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere a procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipina

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan și/sau amlodipină în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea Onduarp și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau cu componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct.5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor produse de blocantele canalelor de calciu, care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onduarp are un efect moderat asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct.4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincopă grave.

Siguranța și tolerabilitatea Onduarp au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			cistită
Tulburări psihice			depresie, anxietate, insomnie

Tulburări ale sistemului nervos	amețeli	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	
Tulburări cardiace		bradicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	
Tulburări gastro-intestinale		durere abdominală, diaree, greață	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit	eczemă, eritem, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie, spasme tranzitorii (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie	dorsalgie, durere la nivelul extremităților (la nivelul membrelor inferioare)
Tulburări renale și ale căilor urinare			nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului		disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem periferic	astenie, durere în piept, oboseală, edem	stare generală de rău
Investigații diagnostice		creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a concentrației plasmatice a acidului uric

Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) sunt reacții adverse potențiale și în cazul Onduarp, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în perioada după punerea pe piață.

Telmisartan

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:

Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită

Rare

Sepsis, inclusiv cu final letal¹

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente

Anemie

Rare:	Trombocitopenie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere
Tulburări cardiace	
Rare:	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Flatulență
Rare	Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Funcție hepatică anormală, tulburări hepatice ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Hiperhidroză
Rare	Angioedem (cu final letal), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare	Durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare:	Simptomatologie asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinemiei
Rare:	Creștere a concentrației plasmatică de fosfokinază, scădere a concentrației de hemoglobină

¹: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

²: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Amlodipina

Tulburări hematologice și limfatic	
Foarte rare	leucopenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare:	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Modificări ale dispoziției
Rare:	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Sindrom extrapiramidal
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Tinitus
Tulburări cardiace	
Foarte rare:	Infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente::	Dispnee, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente::	Modificări ale obiceiurilor legate de tranzitul intestinal
Foarte rare:	Pancreatită, gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent cu colestază)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Alopecie, purpură, modificare a culorii pielii, hiperhidroză
Foarte rare:	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de micțiune, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creștere sau scădere în greutate

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu; codul ATC: C09DB04.

Onduarp conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Onduarp determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT_1), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor, subtipul AT_1 , care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT_1 . Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT_1 . Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT_2 și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tesionea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinainte de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, ducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a dus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatice și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluat prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat

faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de ≥ 95 și ≤ 119 mmHg), tratamentul cu Onduarp, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Onduarp a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate, între 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) și -26,4 /-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului. În cadrul unui subgrup de 1050 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2 /-17,2 mmHg cu 40 mg /5 mg; -22,5 /-19,1 mmHg cu 80 mg / 5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0 /-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție a edemelor semnificativ mai reduse (1,4%, cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6 /-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2 /-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1 /-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg).

După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mm Hg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mm Hg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mm Hg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a

tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Onduarp a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Onduarp 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Onduarp 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Onduarp a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct.4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Onduarp, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Onduarp 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Onduarp 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24,9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Onduarp nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat cât și la cei fără diabet zaharat.

Onduarp nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onduarp în hipertensiunea arterială la toate subgroupurile de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Onduarp sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate..

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distributie

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție (V_{ds}) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatiche.

Biotransformare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

Liniaritate/ non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatice ale telmisartanului, C_{max} fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de 3 și, respectiv 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau sedințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare

de proteinele plasmatică la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durată de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatică a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală. La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării postnatale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Albastru brilliant FCF (E 133)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al), conținând 28 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 40 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 168,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu doua straturi albastru și alb, marcate cu codul A2 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți

Terapie în asociere

Administrarea Onduarp este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Onduarp comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onduarp comprimate este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat Onduarp 80 mg/10 mg pe zi. Onduarp este indicată pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acestora, la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct.4.5).

Terapie în asociere

Onduarp 40 mg/10 mg comprimate poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu amlodipină 10 mg utilizată în monoterapie.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică

amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Onduarp 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat

Terapie de substituție

Pentru creșterea confortului și complianței la administrare a tratamentului, pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Onduarp comprimate, care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea Onduarp acestor tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Onduarp trebuie administrată cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Onduarp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu sunt stabilite. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Onduarp poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Onduarp cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogenic)
- Hipotensiune arterială severă
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică, iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, Onduarp trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează Onduarp la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Onduarp la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării Onduarp apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (incluzând insuficiență renală acută) ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, mai ales dacă se administrează concomitent medicamente care afectează acest sistem. Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu prin administrarea concomitentă de telmisartan cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) nu este, de aceea, recomandată. Este recomandată monitorizarea cu atenție a funcției renale, dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Alte situații care implică cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea Onduarp în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct.5.1).

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizarea corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu .

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim. Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravare a disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rabdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze Onduarp.

Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

Alte medicamente cu efect potențial antihipertensiv

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Onduarp poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând Onduarp, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Contraindicată (vezi punctul 4.3)

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Administrarea concomitentă de telmisartan cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și nu este recomandată altor pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4).

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

Litiu:

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene:

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori CYP3A4

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

Inductori ai CYP3A4

Nu există date disponibile în ceea ce privește efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A (adică rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate conduce la o scădere a concentrației plasmatice a amlodipinei.

Grapefruit și suc de grapefruit

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

Altele

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, ciclosporină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Onduarp la gravide. Nu au fost efectuate studii cu Onduarp cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipina

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan și/sau amlodipină în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea Onduarp și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct.5.3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor produse de blocantele canalelor de calciu care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onduarp are un efect moderat asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct.4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincopă grave.

Siguranța și tolerabilitatea Onduarp au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			cistită
Tulburări psihice			depresie, anxietate, insomnie

Tulburări ale sistemului nervos	amețeli	somnolență, migrenă, cefalee, parestezie	sincopă, neuropatie periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	
Tulburări cardiace		bradicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	
Tulburări gastro-intestinale		durere abdominală, diaree, greață	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit	eczemă, eritem, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie, spasme musculare (crampe la nivelul membrelor inferioare), mialgie	dorsalgie, durere la nivelul extremităților (la nivelul membrelor inferioare)
Tulburări renale și ale căilor urinare			nicturie
Tulburări ale aparatului genital și sânului		disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem periferic	astenie, durere în piept, oboseală, edem	stare generală de rău
Investigații diagnostice		creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a concentrației plasmatice a acidului uric

Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) sunt reacții adverse potențiale și în cazul Onduarp, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în perioada după punerea pe piață.

Telmisartan

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:

Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, incluzând cistită

Rare

Sepsis, inclusiv cu final letal*

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente

Anemie

Rare:	Trombocitopenie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienți cu diabet zaharat)
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere
Tulburări cardiace	
Rare:	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Flatulență
Rare:	Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Funcție hepatică anormală, tulburări hepatice ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Hiperhidroză
Rare	Angioedem (cu final fatal), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare	Durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare:	Simptomatologie asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creșterea a creatinemiei
Rare:	Creșterea concentrației plasmatice de fosfokinază, scăderea concentrației de hemoglobină

¹: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

²: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Amlodipina

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare leucopenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare:	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemia
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Modificări ale dispoziției
Rare:	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Sindrom extrapiramidal
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Tinitus
Tulburări cardiace	
Foarte rare:	Infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente::	Dispnee, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente::	Modificări ale obiceiurilor legate de tranzitul intestinal
Foarte rare:	Pancreatită, gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent cu colestază)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Alopecie, purpură, modificare a culorii pielii, hiperhidroză
Foarte rare:	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de micțiune, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creștere sau scădere în greutate

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții salină izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupul farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, a antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocanți ale canalelor de calciu: codul ATC: C09DB04.

Onduarp conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Onduarp determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipului AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁.

Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinina. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tesionea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinainte de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a condus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatice și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluată prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeecție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat

faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de ≥ 95 și ≤ 119 mmHg), tratamentul cu Onduarp, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Onduarp a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4 /-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului. În cadrul unui subgrup de 1051 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2 /-17,2 mm Hg cu 40 mg /5 mg; -22,5 /-19,1 mm Hg cu 80 mg / 5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0 /-17,6 mm Hg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4%, cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6 /-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2 /-5,7 mmHg, cu amlodipină 5 mg și -11,1 /-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mm Hg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de

normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Onduarp a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Onduarp 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Onduarp 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Onduarp a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct.4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Onduarp, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Onduarp 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Onduarp 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Onduarp nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Onduarp nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onduarp în hipertensiunea arterială la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Onduarp sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate..

Absorbție:

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție (V_{ds}) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatică.

Biotransformare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică biexponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatică maxime (C_{max}) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatică au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatică a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

Liniaritate/ non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatică. C_{max} și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatică ale telmisartanului C_{max} fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de aproximativ 3 și, respectiv, 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatică maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durată de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatice a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studii preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai antagoniștilor ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru brilliant FCF (E 133)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 28 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 337,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu doua straturi albastru și alb, marcate cu codul A3 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Onduarp este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Onduarp comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onduarp comprimate este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este de un comprimat Onduarp 80 mg/10 mg pe zi. Onduarp este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acestuia, la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct.4.5).

Terapie în asociere

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu Onduarp 40 mg/5 mg.

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică

amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Onduarp 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat

Terapie de substituție

Pentru creșterea confortului și complianței la administrare a tratamentului, pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Onduarp comprimate, care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea Onduarp acestor tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Onduarp trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Onduarp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu sunt stabilite. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Onduarp poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Onduarp cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen)
- Hipotensiune arterială severă
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, Onduarp trebuie utilizat cu precauție în cazul acestor pacienți

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează Onduarp la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Onduarp la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării Onduarp apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu predispoziție, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (incluzând insuficiență renală acută) ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, mai ales dacă se administrează concomitent medicamente care afectează acest sistem. Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu prin administrarea concomitentă de telmisartan cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) nu este, de aceea, recomandată. Este recomandată monitorizarea cu atenție a funcției renale, dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente, care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea ONDUARP în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct.5.1).

Pacienți diabetici tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice.

Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat,, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu .

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hipokaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim. Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal, (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rabdomioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze Onduarp.

Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

Alte medicamente antihipertensive

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Onduarp poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând Onduarp, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Contraindicată (vezi punctul 4.3)

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Administrarea concomitentă de telmisartan cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) și nu este recomandată altor pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4).

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului.

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori CYP3A4

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

Inductori ai CYP3A4

Nu există date disponibile în ceea ce privește efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A (adică rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate duce la o scădere a concentrației plasmatice a amlodipinei.

Grapefruit și suc de grapefruit

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrare concomitentă care trebuie luată în considerare

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

Altele

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, ciclosporină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Onduarp la gravide. Nu au fost efectuate studii cu Onduarp cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere a procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipina

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan și/sau amlodipină în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea Onduarp și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct,5,3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoidelor produse de blocantele canalelor de calciu care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onduarp are un efect moderat asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincope grave.

Siguranța și tolerabilitatea Onduarp au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			cistită
Tulburări psihice			depresie, anxietate, insomnie
Tulburări ale	amețeli	somnolență,	sincopă, neuropatie

sistemului nervos		migrenă, cefalee, parestezie	periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	
Tulburări cardiace		bradicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	
Tulburări gastro- intestinale		durere abdominală, diaree, greață	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit	eczemă, eritem, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie, spasme tranzitorii (crampe la nivelul membrului inferior), mialgie	dorsalgie, durere la nivelul extremităților (la nivelul membrului inferior)
Tulburări renale și ale căilor urinare			nicturie
Tulburări ale aparaturii genitale și sânului		disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem periferic	astenie, durere în piept, oboseală, edem	stare generală de rău
Investigații diagnostice		creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a concentrației plasmatică a acidului uric

Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) sunt reacții adverse potențiale și în cazul Onduarp, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în perioada după punerea pe piață

Telmisartan:

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:

Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare,
incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract
urinar, incluzând cistită

Rare

Sepsis, inclusiv cu final letal*

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente

Anemie

Rare

Trombocitopenie, eozinofilie

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare	Hipoglicemie (la pacienți cu diabet zaharat)
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere
Tulburări cardiace	
Rare	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Flatulență
Rare:	Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Funcție hepatică anormală, tulburări hepatice ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Hiperhidroză
Rare:	Angioedem (cu final fatal), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare	Durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare:	Simptomatologie asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinemiei
Rare:	Creștere a concentrației plasmatice de fosfokinază, scăderea concentrației de hemoglobină

¹: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

²: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Amlodipina

Tulburări hematologice și limfatice
Foarte rare leucopenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare:	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Modificări ale dispoziției
Rare:	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Sindrom extrapiramidal
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Tinitus
Tulburări cardiace	
Foarte rare:	Infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente::	Dispnee, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente::	Modificări ale obiceiurilor legate de tranzitul intestinal
Foarte rare:	Pancreatită, gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent cu colestază)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Alopecie, purpură, modificare a culorii pielii, hiperhidroză
Foarte rare:	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson , fotosensibilitate
Tulburări renale și ale aparatului urinar	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de micțiune, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creștere sau scădere în greutate

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea

arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la inclusiv cu final letal.

Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu: codul ATC: C09DB04.

Onduarp conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Onduarp determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore..

Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator.

Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta, datele care privesc tesiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic a medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale de dinainte de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a dus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a eficienței fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinurie.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatice și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluat prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai

ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durată de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de ≥ 95 și ≤ 119 mmHg), tratamentul cu Onduarp, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Onduarp a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4 /-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului. În cadrul unui subgrup de 1051 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2 /-17,2 mmHg cu 40 mg /5 mg; -22,5 /-19,1 mmHg cu 80 mg / 5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0 /-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6 /-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg, cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2 /-5,7 mmHg, cu amlodipină 5 mg și -11,1 /-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor dedoze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg).

După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mmHg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7%, cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Onduarp a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor

pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Onduarp 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Onduarp 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Onduarp a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse.. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct.4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Onduarp, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Onduarp 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Onduarp 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Onduarp nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Onduarp nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onduarp în hipertensiunea arterială la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Onduarp sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

Absorbție:

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție (V_{ds}) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatice.

Biotransformare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

Liniaritate/ non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg.

Amlodipina prezintă farmacocinetică liniară.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți.

Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatice ale telmisartanului, C_{max} fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de 3 și, respectiv 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuau sedințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală.

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durata de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatice a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. De asemenea la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamatie). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

Amlodipina

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru brilliant FCF (E 133)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Stearat de magneziu

Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 28 comprimate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) în ambalaje multiple care conțin 360 de comprimate (4 ambalaje de 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține sorbitol (E420) 337,28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă ovală, cu doua straturi albastru și alb, marcate cu codul A4 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Terapie în asociere

Administrarea Onduarp este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu amlodipină.

Terapie de substituție

La pacienții adulți a căror tensiune arterială esențială este controlată adecvat și sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de monoterapie se poate administra Onduarp comprimate care conține în compoziție aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onduarp comprimate este de un comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată este Onduarp 80 mg/10 mg un comprimat pe zi. Onduarp este indicată pentru tratamentul de lungă durată.

Administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece poate fi crescută biodisponibilitatea acestuia, la unii pacienți având ca efect intensificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale (vezi pct.4.5).

Terapie în asociere

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate poate fi administrată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai cu Onduarp 40 mg/10 mg sau Onduarp 80 mg/5 mg

Pentru fiecare pacient în parte, înainte de a se lua în considerare schimbarea cu combinația în doză fixă se recomandă stabilirea treptată a dozelor pentru fiecare dintre substanțele componente (adică

amlodipină și telmisartan). Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă.

Pacienților cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg și care au manifestat orice tip de reacții adverse care au impus limitarea dozei, cum este edemul, li se poate schimba tratamentul cu Onduarp 40 mg/5 mg administrat o dată pe zi, reducând doza de amlodipină fără scăderea răspunsului anti-hipertensiv așteptat

Terapie de substituție

Pentru creșterea confortului și complianței la administrare a tratamentului, pacienților cărora li se administrează telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate li se poate administra Onduarp comprimate, care conține aceste substanțe active în aceleași doze într-un singur comprimat, care se administrează o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. La pacienții foarte vârstnici sunt disponibile puține date.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea Onduarp acestor tip de pacienți deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Onduarp trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru telmisartan doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4). Onduarp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu sunt stabilite. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Onduarp poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Onduarp cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive și insuficiență hepatică severă.
- Șoc (incluzând șoc cardiogen)
- Hipotensiune arterială severă
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit de utilizare în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartanul este eliminat în principal în bilă. Se așteaptă ca la pacienții cu afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Suplimentar, similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică iar la acești pacienți nu au fost stabilite recomandările de doze. De aceea, Onduarp trebuie utilizat cu atenție în cazul acestor pacienți

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei serice atunci când se administrează Onduarp la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Onduarp la pacienții cu transplant renal recent. Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unei terapii diuretice intensive, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartan. Dacă în cazul administrării Onduarp apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism, cu picioarele ridicate și, și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze intravenos perfuzie cu soluție salină izotonă. Tratamentul poate fi continuat de îndată ce tensiunea arterială a fost stabilizată.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Administrarea de telmisartan concomitent cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu predispoziție au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și modificări ale funcției renale (incluzând insuficiență renală acută) ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, mai ales dacă se administrează concomitent medicamente care afectează acest sistem. Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu prin administrarea concomitentă de telmisartan cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) nu este, de aceea, recomandată. Este recomandată monitorizarea cu atenție a funcției renale, dacă administrarea concomitentă este considerată necesară.

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct.4.8).

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut

Nu există date care să susțină administrarea Onduarp în cazul anginei pectorale instabile și în timpul sau în decurs de o lună de la producerea unui infarct miocardic.

Insuficiență cardiacă

Într-un studiu pe termen lung controlat placebo (PRAISE-2), în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă de etiologie non-ischemică de tip NYHA III și IV, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare în ciuda diferenței nesemnificative în ceea ce privește incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo (vezi pct.5.1).

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan, poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de glucoză din sânge; atunci când este cazul, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice.

Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie. Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente recurente.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/ beneficiu .

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (> 70 de ani)
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hipokaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim. Evenimentele recurente, mai ales deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, agravarea disfuncției renale, agravare bruscă a statusului renal, (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rhabdmioliză, traumă extinsă).

La acești pacienți trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze Onduarp.

Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice nu au fost observate interacțiuni între cele două substanțe active ale acestei combinații în doză fixă.

Interacțiuni comune combinației

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente.

În cazul administrării concomitente trebuie luate în considerare:

Alte medicamente antihipertensive

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Onduarp poate fi sporit de administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive.

Medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale

Pe baza proprietăților lor farmacologice se așteaptă ca următoarele medicamente să potențeze efectul hipotensiv al tuturor medicamentelor antihipertensive, incluzând Onduarp, de exemplu baclofen, amifostină, medicamente neuroleptice sau antidepresive. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcoolul etilic.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de telmisartan

Contraindicată (vezi punctul 4.3)

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Administrarea concomitentă de telmisartan cu aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și nu este recomandată altor pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4).

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimentele de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de medicamentele diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot produce o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care administrarea concomitentă este recomandată, ca urmare a hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată frecvent concentrația plasmatică a potasiului din sânge.

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, ca și în cazul utilizării concomitente cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (incluzând telmisartan), s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Administrare concomitentă care necesită prudență

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectului antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina o deteriorare suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiență renală acută posibilă, care este de obicei reversibilă. De aceea, este necesară precauție în cazul utilizării concomitente, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Ramipril

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramiprilului și ramiprilatului. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Administrarea concomitentă care trebuie avută în vedere

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă care necesită prudență

Inhibitori CYP3A4

În cazul administrării concomitente cu inhibitorul CYP3A4 eritromicină la pacienții tineri și cu diltiazem la pacienții vârstnici, concentrația plasmatică a amlodipinei crește cu 22%, respectiv 50%. Cu toate acestea, relevanța clinică a acestei descoperiri este nesigură. Nu se poate spune cu certitudine că inhibitorii puternici ai CYP3A4 (adică ketoconazol, itraconazol, ritonavir) ar putea crește concentrația plasmatică a amlodipinei la o valoare mai mare comparativ cu cea determinată de administrarea de diltiazem. Amlodipina trebuie administrată cu prudență concomitent cu inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, nu au fost raportate evenimente adverse care pot fi atribuite acestor interacțiuni.

Inductori ai CYP3A4

Nu există date disponibile în ceea ce privește efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A (adică rifampicină, *Hypericum perforatum*) poate conduce la o scădere a concentrației plasmatice a amlodipinei.

Grapefruit și suc de grapefruit

În cazul administrării concomitente a 240 ml suc de grapefruit cu o doză orală unică de 10 mg amlodipină la 20 de voluntari sănătoși nu a fost observat un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice ale amlodipinei. Administrarea concomitentă de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este totuși recomandată pacienților deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește în unele cazuri și acest lucru poate duce la amplificarea efectelor hipotensive.

Administrarea concomitentă care trebuie luată în considerare

Simvastatină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de amlodipină cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere a expunerii la simvastatină cu până la 77% prin comparație cu simvastatina administrată în monoterapie. Prin urmare, se scade doza de simvastatină la 20 mg pe zi la pacienții tratați cu amlodipină.

Altele

Amlodipina a fost administrată concomitent în siguranță cu digoxină, warfarină, atorvastatină, sildenafil, medicamente antiacide (hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, simeticonă), cimetidină, ciclosporină, antibiotice și medicamente hipoglicemizante cu administrare orală. Atunci când amlodipina și sildenafilul au fost administrate în asociere, fiecare medicament și-a exercitat independent efectul de scădere a tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Onduarp la gravide. Nu au fost efectuate studii cu Onduarp cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Telmisartan

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate ca urmare expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipina

Datele obținute dintr-un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat dacă amlodipina sau alți antagoniști ai receptorilor de calciu au un efect nociv asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista un risc de travaliu prelungit.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan și/sau amlodipină în timpul alăptării, nu este recomandată utilizarea Onduarp și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau născut prematur.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studiile clinice controlate cu combinații de doze fixe sau componente individuale.

Nu au fost efectuate studii separate privind efectele toxicității asupra reproducerii cu combinații de telmisartan și amlodipină.

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

De asemenea nu au fost raportate efecte ale amlodipinei asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct,5,3).

În cadrul studiilor preclinice sau *in vitro* au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul interiorului capului spermatozoizilor produse de blocantele canalelor de calciu, care pot afecta fecundarea. Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestor date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onduarp are un efect moderat asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse cum sunt sincopă, somnolență, amețeli sau vertij în timpul tratamentului (vezi pct.4.8). De aceea, se recomandă prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă pacienții manifestă aceste reacții adverse, ei trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse includ amețelile și edemul periferic. Rar (la mai puțin de 1 caz din 1000 pacienți) pot apare sincopă grave.

Siguranța și tolerabilitatea Onduarp au fost evaluate în cadrul a cinci studii clinice controlate în care au fost înrolați peste 3500 pacienți, dintre care peste 2500 au fost tratați cu telmisartan în combinație cu amlodipină.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			cistită
Tulburări psihice			depresie, anxietate, insomnie
Tulburări ale	amețeli	somnolență,	sincopă, neuropatie

sistemului nervos		migrenă, cefalee, parestezie	periferică, hipoestezie, disgeuzie, tremor
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	
Tulburări cardiace		bradicardie, palpitații	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, eritem facial tranzitoriu	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse	
Tulburări gastro- intestinale		durere abdominală, diaree, greață	vărsături, hipertrofie gingivală, dispepsie, stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit	eczemă, eritem, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie, spasme tranzitorii (crampe la nivelul membrei inferioare), mialgie	dorsalgie, durere la nivelul extremităților (la nivelul membrelor inferioare)
Tulburări renale și ale căilor urinare			nicturie
Tulburări ale aparaturii genitale și sânului		disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem periferic	astenie, durere în piept, oboseală, edem	stare generală de rău
Investigații diagnostice		creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	creștere a concentrației plasmatică a acidului uric

Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale (telmisartan sau amlodipină) sunt reacții adverse potențiale și în cazul Onduarp, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau în perioada după punerea pe piață.

Telmisartan:

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:

Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare,
incluzând faringită și sinuzită, infecție de tract
urinar, inclusiv cistită

Rare

Sepsis, inclusiv cu final letal*

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente

Anemie

Rare:

Trombocitopenie, eozinofilie

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienții diabetici)
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere
Tulburări cardiace	
Rare:	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Flatulență
Cu frecvență necunoscută:	Disconfort gastric
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Funcție hepatică anormală, tulburări hepatice ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Hiperhidroză
Rare	Angioedem (cu final letal), erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare	Durere la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală incluzând insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Rare:	Simptomatologie asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creștere a creatinemiei
Rare:	Creștere a concentrației plasmatică de fosfokinază, scădere a concentrației de hemoglobină

¹: evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legat de un mecanism necunoscut în prezent.

²: cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață a telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Aceștia sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Amlodipina

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	leucopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare:	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hiperglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Modificări ale dispoziției
Rare:	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Sindrom extrapiramidal
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Tinitus
Tulburări cardiace	
Foarte rare:	Infarct miocardic, aritmie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente::	Dispnee, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente::	Modificări ale obiceiurilor legate de tranzitul intestinal
Foarte rare:	Pancreatită, gastrită
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (cel mai frecvent cu colestază)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Alopecie, purpură, modificare a culorii pielii, hiperhidroză
Foarte rare:	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Tulburări de micțiune, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creștere sau scădere în greutate

4.9 Supradozaj

Simptome

Semnele și simptomele de supradozaj se așteaptă să fie în linie cu efectele farmacologice exacerbate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan se așteaptă a fi hipotensiunea

arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută.

Supradozajul cu amlodipină poate produce vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. Au mai fost raportate hipotensiune arterială sistemică semnificativă și prelungită care poate evolua până la șoc inclusiv cu final letal.

Tratament

Pacienții trebuie să fie monitorizați strict, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Poate fi utilă administrarea cărbunelui activat în tratamentul supradozajului, atât cu telmisartan cât și cu amlodipină. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism cu membrele inferioare ridicate și se vor administra rapid soluții saline izotone și soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant. Trebuie instituit tratament de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în inversarea efectelor blocajului canalelor de calciu. Telmisartanul și amlodipina nu sunt îndepărtate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB04.

Onduarp conține două substanțe active cu efect antihipertensiv cu mecanisme de control al tensiunii arteriale complementare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un antagonist al receptorilor angiotensinei II-telmisartanul și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic-amlodipina. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare substanță activă în parte.

Administrat o dată pe zi, Onduarp determină scăderi eficace și stabile ale tensiunii arteriale în cadrul intervalului dintre administrarea dozelor terapeutice, de 24 de ore.

Telmisartan

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor subtipul AT₁, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Nu este cunoscut rolul funcțional al acestor receptori și nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație plasmatică este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare prin raportul dintre concentrația plasmatică înainte de administrarea dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă de a crea o relație între doza administrată și timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice. În legătură cu aceasta,, datele care privesc tensiunea arterială diastolică sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a influența frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic a medicamentului la acțiunea hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartan cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale dinaintea de tratament, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocați lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge. Mecanismul activității antihipertensive al amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede, conducând la reducerea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale. Datele experimentale evidențiază faptul că amlodipina se leagă la nivelul ambelor situri de legare, dipiridinice și non-dipiridinice. Amlodipina este relativ vascular-selectivă, cu un efect mai mare asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor de sânge comparativ cu cel asupra fibrelor miocardului.

La pacienții hipertensivi, administrarea în doză unică zilnică determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, atât în clinostatism cât și în ortostatism, pe parcursul întregului interval de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, administrarea amlodipinei în doză terapeutică a condus la o scădere a rezistenței vasculare la nivel renal și la o creștere a ratei filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal efectiv, fără modificarea fracțiilor filtrate sau proteinuriei.

Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatice și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluată prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitale și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare, în ciuda faptului că nu au existat diferențe semnificative ale incidenței agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Telmisartan/Amlodipină

Într-un studiu factorial, cu grupuri paralele, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 8 săptămâni, la care au participat 1461 pacienți cu hipertensiune ușoară până la severă (tensiunea arterială diastolică medie situată în principal la valori de ≥ 95 și ≤ 119 mmHg), tratamentul cu Onduarp, la fiecare combinație de doze a dus la reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu monoterapia cu respectivele componente.

În cadrul intervalului de doze terapeutice, Onduarp a evidențiat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice corelate cu dozele administrate între 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) și -26,4 /-20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Reducerea tensiunii arteriale diastolice ≤ 90 mmHg a fost atinsă la 71,6%, 74,8%, 82,1% respectiv 85,3% dintre pacienți. Valorile sunt raportate la nivelurile inițiale și la nivel de țară.

Maximul de efect antihipertensiv a fost atins în decurs de 2 săptămâni după inițierea tratamentului. În cadrul unui subgrup de 1050 pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (TAD ≥ 100 mmHg) 32,7 – 51,8% au răspuns satisfăcător la monoterapia cu telmisartan sau amlodipină. Principalele modificări ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice/diastolice, observate în cazul unui tratament asociat care a inclus amlodipină 5 mg (-22,2 /-17,2 mmHg cu 40 mg /5 mg; -22,5 /-19,1 mmHg cu 80 mg / 5 mg) au fost comparabile sau chiar mai mari decât cele observate la administrarea de amlodipină 10 mg (-21,0 /-17,6 mmHg) și asociate cu frecvențe de apariție ale edemelor semnificativ mai reduse (1,4% cu 40 mg/5 mg; 0,5 % cu 80 mg/5 mg; 17,6 % cu amlodipină 10 mg).

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată la un subgrup de 562 pacienți, a confirmat rezultatele observate clinic, respectiv reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe parcursul întregii perioade de administrarea a dozelor de 24 de ore.

În următorul studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 1097 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 5 mg, li s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (5 mg sau 10 mg). După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-13,6 /-9,4 mmHg cu 40 mg/5 mg, -15,0/-10,6 mmHg, cu 80 mg/5 mg comparativ cu -6,2 /-5,7 mmHg cu amlodipină 5 mg și -11,1 /-8,0 mmHg cu amlodipină 10 mg). Incidența de apariție a edemelor a fost semnificativ mai scăzută în cazul administrării combinațiilor de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, comparativ cu administrarea de amlodipină 10 mg (4,4 % comparativ cu 24,9 %, respectiv).

Într-un alt studiu cu grupuri paralele, controlat activ, dublu-orb, randomizat, multicentric, unui total de 947 pacienți cu tensiune arterială ușoară până la severă, care nu a fost controlată adecvat cu amlodipină 10 mg, i s-a administrat Onduarp (40 mg/5 mg sau 80 mg/5 mg) sau amlodipină în monoterapie (10 mg).

După 8 săptămâni de tratament, fiecare dintre cele 2 combinații de doze s-a dovedit a fi semnificativ superioară ambelor doze de amlodipină administrată în monoterapie, în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (-11,1/-9,2 mmHg cu 40 mg/10 mg, -11,3/-9,3 mmHg cu 80 mg/10 mg comparativ cu -7,4/-6,5 mmHg cu amlodipină 10 mg), cu incidențe de normalizare a tensiunii arteriale diastolice mari mai semnificative decât în cazul monoterapiei (63,7% cu 40 mg/10 mg, 66,5% cu 80 mg/10 mg comparativ cu 51,1% cu amlodipină 10 mg).

În două studii deschise, de urmărire pe termen lung, efectuate în decursul a 6 luni de zile, a fost evidențiat faptul că efectul Onduarp a fost menținut și după perioada de studiu. Mai mult, unor pacienți a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat cu Onduarp 40 mg/10 mg, le-a fost redusă semnificativ tensiunea arterială după administrarea de Onduarp 80 mg/10 mg.

În studiile clinice, incidența totală a apariției reacțiilor adverse la Onduarp a fost scăzută, numai 12,7% dintre pacienții tratați prezentând reacții adverse.. Cele mai frecvente reacții adverse au fost edemul periferic și amețelile, vezi și pct.4.8. Reacțiile adverse raportate au fost conforme cu cele anticipate în profilurile de siguranță ale componentelor telmisartan și amlodipină. Nu au fost observate reacții adverse noi sau mai severe. Evenimentele legate de apariția edemelor (edemul periferic, edemul generalizat și edemul izolat) au fost semnificativ mai reduse la pacienții cărora li s-a administrat Onduarp, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat amlodipină 10 mg. În cadrul studiului factorial, incidența de apariție a edemelor a fost de 1,3% în cazul Onduarp 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg, 8,8 % în cazul Onduarp 40 mg/10 mg și 80 mg/10 mg și 18,4% în cazul amlodipinei 10 mg. În cazul pacienților a căror tensiune arterială nu a fost controlată cu amlodipină 5 mg, frecvența de apariție a edemelor a fost de 4,4% pentru combinațiile de doze de 40 mg/5 mg și 80 mg/5 mg și de 24 9% pentru amlodipină 10 mg.

Efectul antihipertensiv al Onduarp nu a fost condiționat de vârstă sau sex și a fost similar atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet zaharat.

Onduarp nu a fost studiat decât în cadrul grupelor de pacienți hipertensivi. Telmisartanul a fost studiat în cadrul unui studiu mare, în care au fost înrolați 25620 de pacienți cu risc cardiovascular crescut (ONTARGET). Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, angină pectorală vasospastică și boală coronariană documentată angiografic.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onduarp în hipertensiunea arterială la toate subgrupurile de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica combinației în doză fixă (CDF)

Gradul și intensitatea absorbției Onduarp sunt echivalente cu biodisponibilitatea telmisartanului și amlodipinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate separate.

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie este de aproximativ 50%. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) cu aproximativ 6%, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19%, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând valori maxime ale concentrațiilor plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. La starea de echilibru, valoarea medie a volumului aparent de distribuție (V_{ds}) pentru telmisartan este de aproximativ 500 l.

Volumul de distribuție al amlodipinei este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că, la pacienții hipertensivi, aproximativ 97,5 % din amlodipina aflată în circulație este legată de proteinele plasmatiche.

Biotransformare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare cu glucuronide ale componentei parentale. Nu a fost evidențiată activitate farmacocinetică pentru componenta conjugată.

Amlodipina este metabolizată extensiv (aproximativ 90%) la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o descompunere farmacocinetică bi-exponentială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare >20 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și, într-o măsură mai mică, valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc disproporțional cu doza. Nu a fost evidențiată o acumulare relevantă din punct de vedere clinic a telmisartanului utilizat în dozele recomandate. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și administrare intravenoasă) telmisartanul a fost eliminat în materiile fecale, cea mai mare parte din doza administrată sub formă nemodificată. Cantitatea cumulată la excreția pe cale urinară reprezintă <1% din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare, (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 de ore, în cazul administrării unei doze unice zilnice. Starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice a fost atinsă după administrarea continuă timp de 7-8 zile. Zece procente din amlodipina nemetabolizată și 60% din amlodipina metabolizată sunt excretate prin urină.

Liniaritate/ non-liniaritate

Nu este de așteptat ca mica reducere a ASC a telmisartanului să determine o scădere a eficacității terapeutice. Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și într-o măsură mai mică ASC cresc disproporțional în cazul administrării dozelor mai mari de 40 mg

Amlodipina prezintă farmacocinetica liniară.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la această grupă de pacienți..

Sex

Au fost observate diferențe ale concentrațiilor plasmatice ale telmisartanului, C_{max} fiind de aproximativ 3 ori mai mare iar ASC fiind de 3 și, respectiv, 2 ori mai mare la femei, comparativ cu bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la pacienții tineri sau vârstnici.

La pacienții vârstnici, intervalul de timp necesar atingerii concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipinei este similar cu cel observat la pacienții tineri. În cazul pacienților vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să descrească determinând creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică.

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice de telmisartan. Cu toate acestea la pacienții cu insuficiență renală care efectuau ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul

de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au evidențiat o creștere a biodisponibilității absolute a telmisartanului până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece profilurile non-clinice ale telmisartanului și amlodipinei nu se suprapun, nu se așteaptă nici o exacerbare a toxicității pentru această combinație. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu toxicologic subcronic (cu durată de 13 săptămâni), efectuat la șobolani, în care au fost testate combinațiile de doze de telmisartan și amlodipină de 3,2/0,8, 10/2,5 și 40/10 mg/kg.

Datele preclinice disponibile pentru componentele acestei combinații în doză fixă sunt raportate mai jos.

Telmisartan

În cadrul studiilor de siguranță preclinice, dozele care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic au determinat reducerea parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și creatininemiei), precum și creșterea concentrației plasmatică a potasiului la animalele normotensive. La câine, s-au observat dilatare și atrofie tubulară renală. De asemenea, la câini și șobolani au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcere sau inflamații). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice efectuate atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de soluții saline pe cale orală.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect al clasei de inhibitori ai enzimelor de conversie și ai altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par a avea o semnificație clinică.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării post-natale a puilor cum sunt greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

Amlodipina

Datele preclinic nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²). nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolani cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Albastru brilliant FCF (E 133)

Oxid negru de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Stearat de magneziu
Amidon de porumb
Meglumină
Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Amidon pregelatinizat
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
A se extrage comprimatul din blister numai imediat înainte de utilizare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) conținând 28 comprimate sau cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din aluminiu/aluminiu (PA-Al/PVC-Al) în ambalaje multiple care conțin 360 de comprimate (4 pachete de 90 x 1).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107e alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 40 mg/5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onduarp 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 40 mg/5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate 40 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 40 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 40 mg/10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onduarp 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 40 mg/10 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate - 40 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 40 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 80 mg/5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 5 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 5 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 5 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate - 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 10 comprimate - 80 mg/5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 80 mg/10 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – FĂRĂ BLUE BOX – 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA AMBALAJ SECUNDAR COLECTIV DE 360 COMPRIMATE (4 AMBALAJE DE 90 x 1 COMPRIMATE) – CU BLUE BOX – 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj colectiv cu 4 ambalaje individuale, fiecare conținând 90 x 1 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 7 comprimate - 80 mg/10 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister cu 10 comprimate - 80 mg/10 mg -

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
telmisartan/amlodipină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: informații pentru utilizator
Onduarp 40 mg/5 mg comprimate
Telmisartan/Amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp
3. Cum să luați Onduarp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onduarp
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează

Onduarp comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială.. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Onduarp este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină.
- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp

Nu luați Onduarp

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Onduarp la începutul sarcinii – vezi secțiunile „Atenționări și precauții ” și „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică (incluzând șoc).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau insuficiență renală și sunteți tratat cu Rasilez.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Onduarp.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustare a aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Onduarp, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- dacă luați digoxină.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Onduarp.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Onduarp împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Onduarp:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).

- inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori de renină.
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- eritromicină (antibiotic).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- Digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Onduarp poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Onduarp poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive). Mai mult, scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețală atunci când stați în picioare.

Onduarp împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct.3.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Onduarp. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Onduarp de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Onduarp înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Onduarp. Onduarp nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Onduarp nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Onduarp conține sorbitol.

Dacă ați fost informat de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Onduarp

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Onduarp este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Onduarp cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Onduarp decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

Dacă uitați să luați Onduarp

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă întrerupeți administrarea Onduarp

Este important să utilizați Onduarp în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Onduarp este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori otrăvire a sângelui, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp), umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Onduarp.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Onduarp.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Creștere a numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală*, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

*Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectare a celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

Reacții averse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie) număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă), sindrom Stevens-Johnson, sensibilitate crescută la soare a pielii.

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Onduarp

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP.” Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onduarp

Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg.
Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

Cum arată Onduarp și conținutul ambalajului

Onduarp 40 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi albastru și alb, marcate cu codul A1 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

Onduarp este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 28 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: informații pentru utilizator
Onduarp 40 mg/10 mg comprimate
Telmisartan/Amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect..

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp
3. Cum să luați Onduarp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onduarp
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează

Onduarp comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială.. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
- Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.

Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează tensiunea arterială.

Onduarp este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină.
- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp

Nu luați Onduarp

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Onduarp la începutul sarcinii – vezi secțiunile „Atenționări și precauții” și „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică (incluzând șoc).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau insuficiență renală și sunteți tratat cu Rasilez.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Onduarp.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau în ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/ care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Onduarp, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- dacă luați digoxină.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Onduarp.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Onduarp împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Onduarp:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).

- inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori de renină.
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- eritromicină (antibiotic).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- Digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Onduarp poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Onduarp poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive). Mai mult, scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețală atunci când stați în picioare.

Onduarp împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct.3.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Onduarp. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Onduarp de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Onduarp înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Onduarp. Onduarp nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Onduarp nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Onduarp conține sorbitol.

Dacă ați fost informat de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Onduarp

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Onduarp este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Onduarp cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Onduarp decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor, incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

Dacă uitați să luați Onduarp

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă întrerupeți administrarea Onduarp

Este important să utilizați Onduarp în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Onduarp este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori otrăvire a sângelui, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp), umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Onduarp.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme)

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Onduarp.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celulele roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului în sânge (la pacienții cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală*, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

*Cele mai multe cazuri de afectare afecțiunii hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectare a celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

confuzie

Reacții averse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii, (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă), sindrom Stevens-Johnson, sensibilitate crescută la soare a pielii.

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Onduarp

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP.” Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onduarp

Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg.
Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

Cum arată Onduarp și conținutul ambalajului

Onduarp 40 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi albastru și alb, marcate cu codul A2 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

Onduarp este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 28 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: informații pentru utilizator
Onduarp 80 mg/5 mg comprimate
Telmisartan/Amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp
3. Cum să luați Onduarp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onduarp
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează

Onduarp comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
 - Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.
- Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează astfel tensiunea arterială.

Onduarp este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină.
- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, hipertensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor, nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale mari pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp

Nu luați Onduarp

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale comprimatelor ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Onduarp la începutul sarcinii – vezi secțiunile „Atenționări și precauții ” și „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică (incluzând șoc).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau insuficiență renală și sunteți tratat cu Rasilez.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Onduarp.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau în ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Onduarp, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- dacă luați digoxină.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Onduarp.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Onduarp împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Onduarp:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).

- inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori de renină.
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- eritromicină (antibiotic).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- Digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Onduarp poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Onduarp poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive). Mai mult, scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețală atunci când stați în picioare.

Onduarp împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct.3.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Onduarp. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Onduarp de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Onduarp înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Onduarp. Onduarp nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Onduarp nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum sunt leșin, somnolență, amețală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Onduarp conține sorbitol

Dacă ați fost informat de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Onduarp

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Onduarp este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Onduarp cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Onduarp decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

Dacă uitați să luați Onduarp

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă întrerupeți administrarea Onduarp

Este important să utilizați Onduarp în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Onduarp este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori otrăvire a sângelui, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp), umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Onduarp.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflarea gleznelor (edeme)

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectarea nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău, concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Onduarp.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celulele roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), concentrații scăzute ale zahărului din sânge (la pacienți cu diabet zaharat), tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală*, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

*Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtarea respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea crescută de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

confuzie

Reacții adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie) număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă), sindrom Stevens-Johnson, sensibilitate crescută la soare a pielii.

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Onduarp

A nu se lăsa la vederea și îndemâna vederea copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP.” Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de administrare.

Onduarp pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onduarp

Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg.

Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

Cum arată Onduar și conținutul ambalajului

Onduarp 80 mg/5 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi albastru și alb, marcate cu codul A3 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

Onduarp este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 28 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 360 (4 x 90 x1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

Fabricantul

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: informații pentru utilizator
Onduarp 80 mg/10 mg comprimate
Telmisartan Amlodipină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp
3. Cum să luați Onduarp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onduarp
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Onduarp și pentru ce se utilizează

Onduarp comprimate conține două substanțe active, denumite telmisartan și amlodipină. Ambele substanțe vă ajută să vă controlați tensiunea arterială mare:

- Telmisartanul aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță prezentă în organism, care determină îngustarea vaselor sanguine, ceea ce va face să crească tensiunea arterială. Telmisartanul determină blocarea acestui efect al angiotensinei II.
 - Amlodipina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce ar putea produce contracția/rigidizarea vaselor de sânge.
- Aceasta înseamnă că ambele substanțe active acționează împreună pentru a ajuta la stoparea procesului de contracție/rigidizare a vaselor de sânge. Drept urmare, se produce relaxarea vaselor de sânge și se micșorează astfel tensiunea arterială.

Onduarp este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari (hipertensiune arterială)

- la pacienți adulți a căror tensiune arterială este insuficient controlată cu amlodipină.
- la pacienți adulți care sunt tratați cu telmisartan și amlodipină sub formă de comprimate separate și care doresc, pentru ușurință, să utilizeze un singur comprimat care conține aceleași doze.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială mare poate afecta vasele de sânge din câteva organe, ceea ce poate determina la pacienți un risc de evenimente grave cum sunt infarct miocardic, insuficiență cardiacă sau renală, accident vascular cerebral sau orbire. În mod obișnuit, înainte de apariția afecțiunilor nu apar simptome ale tensiunii arteriale mari. De aceea, este necesară măsurarea cu regularitate a tensiunii arteriale pentru a verifica dacă aceasta este sau nu în limite normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Onduarp

Nu luați Onduarp

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telmisartan sau la amlodipină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice alte medicamente derivate de dihidropiridină (unul dintre medicamentele care blochează canalele de calciu).

- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Onduarp la începutul sarcinii – vezi secțiunile „Atenționări și precauții ” și „Sarcina”).
- dacă aveți o boală severă a ficatului sau obstrucție biliară (probleme la eliminarea bilei din ficat și vezica biliară).
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică (incluzând șoc).
- dacă aveți un randament scăzut al inimii, datorat unei boli grave a inimii.
- dacă aveți diabet zaharat sau insuficiență renală și sunteți tratat cu Rasilez.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră,, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Onduarp.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de vreuna dintre următoarele afecțiuni sau tulburări:

- boli ale rinichiului sau transplant de rinichi.
- îngustarea vaselor de sânge la nivelul unui sau ambilor rinichi (stenoză a arterei renale).
- boală a ficatului.
- probleme ale inimii.
- concentrații crescute ale aldosteronului (care duc la retenție de apă și sare în organism, asociate cu dezechilibrul diferitelor minerale din sânge).
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), care poate apărea mai ales atunci când sunteți deshidratat (pierdere excesivă a apei din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza unui tratament diuretic (comprimate diuretice/care elimină apa), diete cu conținut mic de sare, diaree sau vărsături.
- concentrații crescute de potasiu în sângele dumneavoastră.
- diabet zaharat.
- îngustarea aortei (stenoză aortică).
- durere la nivelul pieptului de cauză cardiacă care survine atât în repaus cât și la un efort minim (angină pectorală instabilă).
- în decurs de patru săptămâni după un infarct miocardic.

Înainte să luați Onduarp, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- dacă luați digoxină.

Dacă vi se efectuează o operație chirurgicală sau veți fi anesteziat, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră că luați Onduarp.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Onduarp la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Onduarp împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate decide să modifice doza acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. Uneori, este posibil să încetați să mai luați unul dintre medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor prezentate mai jos, atunci când sunt luate în același timp cu Onduarp:

- medicamente care conțin litiu, pentru tratamentul unor forme de depresie.
- medicamente care pot crește concentrațiile de potasiu din sânge, cum sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu (anumite comprimate diuretice ” care elimină apa”).

- inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori de renină.
- AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.
- rifampicină, sunătoare.
- medicamente indicate pentru tratamentul HIV/SIDA (de exemplu ritonavir) sau pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol).
- eritromicină (antibiotic).
- diltiazem (medicament pentru inimă).
- simvastatină pentru tratamentul concentrațiilor crescute de colesterol.
- Rasilez, un medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare.
- Digoxin.

Similar altor medicamente antihipertensive, efectul Onduarp poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Onduarp poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente folosite în tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor care pot să scadă tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină, neuroleptice sau antidepresive). Mai mult, scăderea tensiunii arteriale poate fi agravată de alcool. Puteți observa acest lucru ca și o amețală atunci când stați în picioare.

Onduarp împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct.3.

Nu trebuie să consumați grapefruit sau suc de grapefruit atunci când luați Onduarp. Aceasta deoarece grapefruit-ul și sucul de grapefruit pot produce la unii pacienți creșterea concentrațiilor sanguine ale ingredientului activ amlodipină și pot crește efectul Onduarp de scădere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Onduarp înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați alt medicament în locul Onduarp. Onduarp nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea copilului dumneavoastră dacă este administrat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Onduarp nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot manifesta reacții adverse cum ar fi sunt leșin, somnolență, amețală sau senzație de rotire (vertij) în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă manifestați astfel de reacții adverse.

Onduarp conține sorbitol.

Dacă ați fost informat de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să vă întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Onduarp

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Onduarp este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de a-l înghiți.

Puteți lua Onduarp cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu puțină apă sau altă băutură non-alcoolică.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează bine, doza obișnuită nu trebuie să depășească un comprimat de 40 mg/5 mg sau un comprimat de 40 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Onduarp decât trebuie

Dacă în mod accidental luați mai multe comprimate, trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră, farmacistul, sau să vă adresați imediat serviciului de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să prezentați tensiune arterială mică sau bătăi rapide ale inimii. De asemenea, au mai fost raportate bătăi rare ale inimii, amețeli, reducerea funcției rinichilor incluzând insuficiență renală, scădere marcată și prelungită a tensiunii arteriale inclusiv șoc și deces.

Dacă uitați să luați Onduarp

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza imediat ce vă amintiți și apoi continuați ca mai înainte. Dacă într-o zi nu v-ați luat doza, atunci luați doza normală în ziua următoare. **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată în ziua anterioară.

Dacă întrerupeți administrarea Onduar

Este important să utilizați Onduarp în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altceva. Dacă aveți impresia că efectul Onduar este prea puternic sau prea slab adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita tratament medical de urgență.

Trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele manifestări:

Sepsis (numit deseori otrăvire a sângelui, este o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului corp), umflarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) dar sunt foarte grave și pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicamentului și să se adreseze imediat medicului lor. Dacă aceste reacții adverse nu sunt tratate pot duce la deces. Creșterea frecvenței de apariție a sepsisului a fost observată doar în cazul administrării de telmisartan dar, cu toate acestea, nu poate fi exclusă în cazul utilizării Onduar.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

Amețeli, umflare a gleznelor (edeme).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Somnolență, migrenă, durere de cap, înțepături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor, senzație de învârtire (vertij), bătăi rare ale inimii, palpitații (vă percepeți bătăile inimii), tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), amețeli la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), îmbujorare, tuse, durere de stomac (durere abdominală), diaree, senzație de rău (greață), mâncărimi, dureri articulare, crampe musculare, dureri musculare, incapacitatea de a obține o erecție, slăbiciune, dureri de piept, oboseală, inflamații (edem) concentrație crescută în sânge a enzimelor hepatice.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Infecții ale vezicii urinare, senzație de tristețe (depresie), senzație de anxietate, insomnie, leșin, afectare a nervilor de la nivelul mâinilor sau picioarelor, scăderea sensibilității la atingere, modificări ale gustului, tremurături, vărsături, umflarea gingiilor, disconfort abdominal, uscăciune a gurii, eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupții trecătoare pe piele, dureri de spate, durere de picioare, dorință de a urina în timpul nopții, stare generală de rău. concentrații crescute ale acidului uric în sânge.

Următoarele reacții adverse au fost observate la componentele telmisartan sau amlodipină și pot apare de asemenea în cazul administrării Onduarp.

Telmisartan

La pacienții care iau doar telmisartan s-au raportat următoarele reacții adverse suplimentare:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Infecție de tract urinar, infecție de căi respiratorii superioare (de exemplu durere la nivelul gâtului, inflamare a sinusurilor, răceală), număr mic de celule roșii în sânge (anemie), concentrații mari de potasiu în sânge, scurtarea respirației, balonare, transpirație crescută, afecțiuni renale incluzând incapacitatea bruscă de a funcționa a rinichilor, concentrații mari de creatinină în sânge.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Creșterea numărului anumitor celule albe din sânge (eozinofilie), scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare la nivelul feței sau tensiune arterială mică), scăderea concentrației de zahăr din sânge (la pacienți cu diabet zaharat) tulburări de vedere, bătăi rapide ale inimii, deranjament de stomac, funcție hepatică anormală*, urticarie, erupție cutanată produsă de medicament, inflamații ale tendoanelor, manifestări asemănătoare gripei (de exemplu dureri musculare, stare generală de rău), scăderea concentrației de hemoglobină (o proteină din sânge), concentrație crescută în sânge a creatininei sau a creatin-fosfokinazei.

*Cele mai multe cazuri de afectare a funcției hepatice sau de tulburări hepatice observate în studiile după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Amlodipină

La pacienții care au luat numai amlodipină, s-au raportat suplimentar următoarele reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane):

Schimbări de dispoziție, tulburări de vedere, sunete în urechi, scurtare a respirației, strănut/curgere a nasului, modificarea obiceiurilor legate de tranzitul intestinal, căderea părului, învinețire neobișnuită și sângerare (afectarea celulelor roșii din sânge), modificări de culoare a pielii, transpirație crescută, dificultăți la urinare, necesitatea de a urina mai ales pe timpul nopții, mărirea sânilor la bărbați, durere, creștere sau scădere în greutate.

Reacțiile adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 din 1000 de persoane):

Confuzie.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10000 de persoane):

Reducerea numărului de celule albe din sânge(leucopenie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele,, mâncărimi, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, umflare a feței, sau tensiune arterială mică), exces de zahăr în sânge, mișcări convulsive sau dezordonate care nu pot fi controlate, infarct miocardic, bătăi neregulate ale inimii, inflamare a vaselor de sânge, inflamare a pancreasului, inflamare a mucoasei stomacului (gastrită), inflamare a ficatului, îngălbenire a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice asociată cu icter, umflare rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem), reacții grave la nivelul pielii, urticarie, reacții alergice severe cu erupții sub formă de bășici ale pielii și mucoaselor (dermatită exfoliativă), sindrom Stevens-Johnson, sensibilitate crescută la soare a pielii.

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. .
Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect

5. Cum se păstrează Onduarp

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP.” Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Scoateți comprimatul de Onduarp din blister numai înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onduarp

Substanțele active sunt telmisartanul și amlodipina. Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg.
Celelalte componente sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, albastru Brilliant FCF (E 133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), stearat de magneziu, amidon de porumb, meglumină, celuloză microcristalină, povidonă K25, amidon pregelatinizat, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420).

Cum arată Onduarp și conținutul ambalajului

Onduarp 80 mg/10 mg comprimate sunt comprimate de formă ovală, cu două straturi albastru și alb, marcate cu codul A4 pe o față și cu sigla companiei pe cealaltă față.

Onduarp este disponibil în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu conținând 28 comprimate sau în cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 360 (4 x 90 x 1) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat