

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 40 mg/5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 168,64 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales bicouche bleu et blanc gravés du code du produit A1 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel

Onduarp est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.

Traitement substitutif

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Onduarp est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est Onduarp 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. Onduarp est indiqué comme traitement au long cours.

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (voir rubrique 4.5).

Traitement additionnel

Onduarp 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des œdèmes peuvent passer à Onduarp 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. Onduarp doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Onduarp doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Onduarp est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Onduarp chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Onduarp peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Onduarp avec un peu de liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Hypotension sévère
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies. Onduarp doit par conséquent être administré avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque Onduarp est administré chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Onduarp chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par Onduarp, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'utilisation du telmisartan en association avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension, une syncope, une hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en administrant du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) n'est par conséquent pas recommandé. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une

hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Onduarp dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque

Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (voir rubrique 5.1).

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être facile chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Onduarp.

Autres précautions

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments antihypertenseurs

La baisse de la pression artérielle induite par Onduarp peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de Onduarp. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'association du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DfG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4).

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Ramipril

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.

Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine.

Pamplemousse et jus de pamplemousse

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte

Simvastatine

Une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

Autres

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, la ciclosporine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémiant oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Onduarp chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec Onduarp.

Telmisartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine

L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan et/ou de l'amlodipine au cours de l'allaitement, Onduarp est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant

un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacun des composants pris séparément n'est disponible.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

De même, aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles n'a été rapporté avec l'amlodipine (voir rubrique 5.3).

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes pouvant altérer la fécondation ont été observées avec des inhibiteurs calciques dans des études précliniques et *in vitro*. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence de Onduarp sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est modérée. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les oedèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

La sécurité d'emploi et la tolérance de Onduarp ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			cystite
Affections psychiatriques			dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies	syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques		bradycardie, palpitations	
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausées	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	eczéma, érythème, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)
Affections du rein et des voies urinaires			nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème	malaise
Investigations		élévation des enzymes hépatiques	augmentation de l'uricémie

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Onduarp, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Telmisartan

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Thrombocytopénie, éosinophilie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections oculaires

Rare :	Troubles de la vision
--------	-----------------------

Affections cardiaques

Rare :	Tachycardie
--------	-------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Dyspnée
----------------	---------

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent :	Flatulences
Rare :	Gêne gastrique

Affections hépatobiliaires

Rare :	Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique ²
--------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :	Hyperhidrose
Rare :	Angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
--------	--

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
----------------	--

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Rare :	Syndrome pseudo-grippal
--------	-------------------------

Investigations

Peu fréquent :	Elévation du taux de créatinine sanguine
Rare :	Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine

¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu

² : la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Amlodipine

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Modification de l'humeur

Rare : Confusion

Affections du système nerveux

Très rare : Syndrome extrapyramidal

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques

Très rare : Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire

Affections vasculaires

Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, rhinite

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Modification du transit intestinal

Très rare : Pancréatite, gastrite

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose

Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Troubles de la miction, pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Gynécomastie

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent :

Douleurs

Investigations

Peu fréquent :

Prise de poids, perte de poids

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement

Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.

Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques : Code ATC : C09DB04.

Onduarp associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine.

L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément.

Pris quotidiennement, Onduarp entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par

une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques

Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Onduarp a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacun des composants respectifs pris en monothérapie.

Onduarp a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, de - 21,8/- 16,5 mmHg (40 mg/5 mg), - 22,1/- 18,2 mmHg (80 mg/5 mg), - 24,7/- 20,2 mmHg (40 mg/10 mg) et - 26,4/- 20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans un sous-groupe de 1050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7 % et 31,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (- 22,2/- 17,2 mmHg avec 40 mg/5 mg ; - 22,5/- 19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (- 21,0/- 17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nyctémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 1097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ont reçu Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 13,6/- 9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, - 15,0/- 10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg versus - 6,2/- 5,7 mmHg, - 11,1/- 8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies.

respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8 % avec 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % versus 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 11,1/- 9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, -11,3/- 9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg versus - 7,4/- 6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5 % avec 80 mg/10 mg versus 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Onduarp a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Onduarp a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, voir également rubrique 4.8. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux composants telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Onduarp que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Onduarp 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8 % avec Onduarp 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4 % avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Onduarp a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Onduarp n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onduarp dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes

La vitesse et le taux d'absorption de Onduarp correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations

plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées. Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie foetale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Méglumine
Cellulose microcristalline
Povidone K25
Amidon prégélatinisé
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Les comprimés doivent être retirés de la plaquette thermoformée juste avant la prise.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/001 (28 comprimés)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 novembre 2011

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 40 mg/10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 168,64 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales bicouche bleu et blanc gravés du code du produit A2 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel

Onduarp est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.

Traitement substitutif

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Onduarp est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est Onduarp 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. Onduarp est indiqué comme traitement au long cours.

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (voir rubrique 4.5).

Traitement additionnel

Onduarp 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des œdèmes peuvent passer à Onduarp 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. Onduarp doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Onduarp doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Onduarp est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Onduarp chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Onduarp peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Onduarp avec un peu de liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Hypotension sévère
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies. Onduarp doit par conséquent être administré avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque Onduarp est administré chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Onduarp chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par Onduarp, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'utilisation du telmisartan en association avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension, une syncope, une hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en administrant du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) n'est par conséquent pas recommandé. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une

hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Onduarp dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque

Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (voir rubrique 5.1).

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être facile chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Onduarp.

Autres précautions

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments antihypertenseurs

La baisse de la pression artérielle induite par Onduarp peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de Onduarp. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'association du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DfG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4).

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Ramipril

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.

Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine.

Pamplemousse et jus de pamplemousse

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte

Simvastatine

Une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

Autres

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, la ciclosporine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémiant oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Onduarp chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec Onduarp.

Telmisartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine

L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan et/ou de l'amlodipine au cours de l'allaitement, Onduarp est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant

un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacun des composants pris séparément n'est disponible.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

De même, aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles n'a été rapporté avec l'amlodipine (voir rubrique 5.3).

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes pouvant altérer la fécondation ont été observées avec des inhibiteurs calciques dans des études précliniques et *in vitro*. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence de Onduarp sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est modérée. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les oedèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

La sécurité d'emploi et la tolérance de Onduarp ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			cystite
Affections psychiatriques			dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies	syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques		bradycardie, palpitations	
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausées	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	eczéma, érythème, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)
Affections du rein et des voies urinaires			nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème	malaise
Investigations		élévation des enzymes hépatiques	augmentation de l'uricémie

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Onduarp, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Telmisartan

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Thrombocytopénie, éosinophilie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections oculaires

Rare :	Troubles de la vision
--------	-----------------------

Affections cardiaques

Rare :	Tachycardie
--------	-------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Dyspnée
----------------	---------

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent :	Flatulences
Rare :	Gêne gastrique

Affections hépatobiliaires

Rare :	Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique ²
--------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :	Hyperhidrose
Rare :	Angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
--------	--

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
----------------	--

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Rare :	Syndrome pseudo-grippal
--------	-------------------------

Investigations

Peu fréquent :	Elévation du taux de créatinine sanguine
Rare :	Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine

¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu

² : la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Amlodipine

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Modification de l'humeur

Rare : Confusion

Affections du système nerveux

Très rare : Syndrome extrapyramidal

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques

Très rare : Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire

Affections vasculaires

Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, rhinite

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Modification du transit intestinal

Très rare : Pancréatite, gastrite

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose

Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Troubles de la miction, pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Gynécomastie

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent :

Douleurs

Investigations

Peu fréquent :

Prise de poids, perte de poids

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement

Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.

Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques : Code ATC : C09DB04.

Onduarp associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine.

L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément.

Pris quotidiennement, Onduarp entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par

une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques

Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Onduarp a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacun des composants respectifs pris en monothérapie.

Onduarp a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, de - 21,8/- 16,5 mmHg (40 mg/5 mg), - 22,1/- 18,2 mmHg (80 mg/5 mg), - 24,7/- 20,2 mmHg (40 mg/10 mg) et - 26,4/- 20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans un sous-groupe de 1050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7 % et 31,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (- 22,2/- 17,2 mmHg avec 40 mg/5 mg ; - 22,5/- 19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (- 21,0/- 17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nyctémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 1097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ont reçu Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 13,6/- 9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, - 15,0/- 10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg versus - 6,2/- 5,7 mmHg, - 11,1/- 8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies.

respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8% avec 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % versus 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 11,1/- 9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, - 11,3/- 9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg versus - 7,4/- 6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5% avec 80 mg/10 mg versus 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Onduarp a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Onduarp a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, voir également rubrique 4.8. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux composants telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Onduarp que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Onduarp 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8 % avec Onduarp 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4% avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Onduarp a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Onduarp n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onduarp dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes

La vitesse et le taux d'absorption de Onduarp correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations

plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et, dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la $C_{\max}$ et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie foetale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Méglumine
Cellulose microcristalline
Povidone K25
Amidon prégélatinisé
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Les comprimés doivent être retirés de la plaquette thermoformée juste avant la prise.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/002 (28 comprimés)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 novembre 2011
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 337,28 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales bicouche bleu et blanc gravés du code du produit A3 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel

Onduarp est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.

Traitement substitutif

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Onduarp est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est Onduarp 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. Onduarp est indiqué comme traitement au long cours.

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (voir rubrique 4.5).

Traitement additionnel

Onduarp 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/5 mg.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des œdèmes peuvent passer à Onduarp 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. Onduarp doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Onduarp doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Onduarp est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Onduarp chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Onduarp peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Onduarp avec un peu de liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Hypotension sévère
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies. Onduarp doit par conséquent être administré avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque Onduarp est administré chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Onduarp chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par Onduarp, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'utilisation du telmisartan en association avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension, une syncope, une hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en administrant du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) n'est par conséquent pas recommandé. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une

hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Onduarp dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque

Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (voir rubrique 5.1).

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être facile chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Onduarp.

Autres précautions

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments antihypertenseurs

La baisse de la pression artérielle induite par Onduarp peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques et les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de Onduarp. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'association du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DfG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4).

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Ramipril

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.

Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine.

Pamplemousse et jus de pamplemousse

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte

Simvastatine

Une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

Autres

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, la ciclosporine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémiant oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Onduarp chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec Onduarp.

Telmisartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine

L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan et/ou de l'amlodipine au cours de l'allaitement, Onduarp est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant

un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacun des composants pris séparément n'est disponible.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

De même, aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles n'a été rapporté avec l'amlodipine (voir rubrique 5.3).

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes pouvant altérer la fécondation ont été observées avec des inhibiteurs calciques dans des études précliniques et *in vitro*. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence de Onduarp sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est modérée. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les oedèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

La sécurité d'emploi et la tolérance de Onduarp ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			cystite
Affections psychiatriques			dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies	syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques		bradycardie, palpitations	
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausées	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	eczéma, érythème, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)
Affections du rein et des voies urinaires			nycturie
Affections des organes de reproduction et du sex		dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème	malaise
Investigations		élévation des enzymes hépatiques	augmentation de l'uricémie

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Onduarp, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Telmisartan

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Thrombocytopénie, éosinophilie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections oculaires

Rare :	Troubles de la vision
--------	-----------------------

Affections cardiaques

Rare :	Tachycardie
--------	-------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Dyspnée
----------------	---------

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent :	Flatulences
Rare :	Gêne gastrique

Affections hépatobiliaires

Rare :	Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique ²
--------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :	Hyperhidrose
Rare :	Angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
--------	--

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
----------------	--

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Rare :	Syndrome pseudo-grippal
--------	-------------------------

Investigations

Peu fréquent :	Elévation du taux de créatinine sanguine
Rare :	Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine

¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu

² : la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Amlodipine

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Modification de l'humeur

Rare : Confusion

Affections du système nerveux

Très rare : Syndrome extrapyramidal

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques

Très rare : Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire

Affections vasculaires

Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, rhinite

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Modification du transit intestinal

Très rare : Pancréatite, gastrite

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose

Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Troubles de la miction, pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Gynécomastie

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent :

Douleurs

Investigations

Peu fréquent :

Prise de poids, perte de poids

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement

Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.

Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques : Code ATC : C09DB04.

Onduarp associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine.

L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément.

Pris quotidiennement, Onduarp entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par

une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques

Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Onduarp a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacun des composants respectifs pris en monothérapie.

Onduarp a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, de - 21,8/- 16,5 mmHg (40 mg/5 mg), - 22,1/- 18,2 mmHg (80 mg/5 mg), - 24,7/- 20,2 mmHg (40 mg/10 mg) et - 26,4/- 20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans un sous-groupe de 1050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7 % et 31,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (- 22,2/- 17,2 mmHg avec 40 mg/5 mg ; - 22,5/- 19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (- 21,0/- 17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nyctémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 1097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ont reçu Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 13,6/- 9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, - 15,0/- 10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg versus - 6,2/- 5,7 mmHg, - 11,1/- 8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies.

respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8 % avec 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % versus 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 11,1/- 9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, - 11,3/- 9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg versus - 7,4/- 6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5 % avec 80 mg/10 mg versus 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Onduarp a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Onduarp a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, voir également rubrique 4.8. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux composants telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Onduarp que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Onduarp 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8 % avec Onduarp 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4 % avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Onduarp a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Onduarp n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onduarp dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes

La vitesse et le taux d'absorption de Onduarp correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations

plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et, dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la $C_{\max}$ et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie foetale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Méglumine
Cellulose microcristalline
Povidone K25
Amidon prégélatinisé
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les comprimés doivent être retirés de la plaquette thermoformée juste avant la prise.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 28 comprimés ou plaquettes thermoformées aluminium/aluminium prédécoupées en doses unitaires (PA/Al/PVC/Al) dans des conditionnements multiples contenant 360 (4 boîtes de 90 x 1) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 novembre 2011
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 337,28 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés ovales bicouche bleu et blanc gravés du code du produit A4 sur une face et du logo du laboratoire sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel

Onduarp est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.

Traitement substitutif

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Onduarp est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est Onduarp 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. Onduarp est indiqué comme traitement au long cours.

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (voir rubrique 4.5).

Traitement additionnel

Onduarp 80 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/10 mg ou Onduarp 80 mg/5 mg.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des œdèmes peuvent passer à Onduarp 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de Onduarp contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. Onduarp doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Onduarp doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). Onduarp est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Onduarp chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Onduarp peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre Onduarp avec un peu de liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Hypotension sévère
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies.

Onduarp doit par conséquent être administré avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque Onduarp est administré chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Onduarp chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypotension survient au cours du traitement par Onduarp, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

L'utilisation du telmisartan en association avec l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension, une syncope, une hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en administrant du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) n'est par conséquent pas recommandé. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une

hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Angor instable, infarctus du myocarde aigu

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Onduarp dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque

Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (voir rubrique 5.1).

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être facile chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Les événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 4.5).

Sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Onduarp.

Autres précautions

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments antihypertenseurs

La baisse de la pression artérielle induite par Onduarp peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques et les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de Onduarp. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

Interactions liées au telmisartan

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'association du telmisartan et de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($\text{DfG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4).

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Ramipril

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Interactions liées à l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.

Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire la rifampicine, l'extrait de millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'amlodipine.

Pamplemousse et jus de pamplemousse

L'administration concomitante de 240 mL de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte

Simvastatine

Une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

Autres

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, la ciclosporine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémiant oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Onduarp chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec Onduarp.

Telmisartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Amlodipine

L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du telmisartan et/ou de l'amlodipine au cours de l'allaitement, Onduarp est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant

un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées avec l'association fixe ou avec chacun des composants pris séparément n'est disponible.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée spécifiquement avec l'association de telmisartan et d'amlodipine.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

De même, aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles n'a été rapporté avec l'amlodipine (voir rubrique 5.3).

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes pouvant altérer la fécondation ont été observées avec des inhibiteurs calciques dans des études précliniques et *in vitro*. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'influence de Onduarp sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est modérée. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les oedèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

La sécurité d'emploi et la tolérance de Onduarp ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			cystite
Affections psychiatriques			dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies	syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques		bradycardie, palpitations	
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux	
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausées	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	eczéma, érythème, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)
Affections du rein et des voies urinaires			nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème périphérique	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème	malaise
Investigations		élévation des enzymes hépatiques	augmentation de l'uricémie

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Onduarp, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Telmisartan

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Thrombocytopénie, éosinophilie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections oculaires

Rare :	Troubles de la vision
--------	-----------------------

Affections cardiaques

Rare :	Tachycardie
--------	-------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Dyspnée
----------------	---------

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent :	Flatulences
Rare :	Gêne gastrique

Affections hépatobiliaires

Rare :	Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique ²
--------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :	Hyperhidrose
Rare :	Angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
--------	--

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
----------------	--

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Rare :	Syndrome pseudo-grippal
--------	-------------------------

Investigations

Peu fréquent :	Elévation du taux de créatinine sanguine
Rare :	Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine

¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu

² : la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Amlodipine

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Modification de l'humeur

Rare : Confusion

Affections du système nerveux

Très rare : Syndrome extrapyramidal

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques

Très rare : Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire

Affections vasculaires

Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, rhinite

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Modification du transit intestinal

Très rare : Pancréatite, gastrite

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose

Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Troubles de la miction, pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Gynécomastie

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent :

Douleurs

Investigations

Peu fréquent :

Prise de poids, perte de poids

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement

Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.

Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents actifs sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques : Code ATC : C09DB04.

Onduarp associe deux antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines, l'amlodipine.

L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément.

Pris quotidiennement, Onduarp entraîne une réduction efficace et maintenue de la pression artérielle sur 24 heures dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par

une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Utilisation chez des insuffisants cardiaques

Les études hémodynamiques et les essais cliniques utilisant des épreuves d'effort chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraîne pas de dégradation clinique d'après les mesures de la tolérance à l'effort, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée versus placebo (PRAISE) destinée à évaluer des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV traités par digoxine, diurétiques et IEC a montré que l'amlodipine n'entraîne pas d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité.

Dans une étude de suivi au long cours de l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, sans symptômes cliniques ou observations objectives évocatrices d'une atteinte ischémique sous-jacente, traités par des doses stables d'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a pas eu d'effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Telmisartan/Amlodipine

Dans une étude factorielle de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, conduite chez 1461 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise ≥ 95 et ≤ 119 mmHg), le traitement par chacune des doses de l'association Onduarp a entraîné des réductions de la pression artérielle diastolique et systolique significativement plus importantes et des taux de contrôle tensionnel plus élevés que chacun des composants respectifs pris en monothérapie.

Onduarp a permis d'obtenir des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique sur toute la fourchette des doses thérapeutiques, de - 21,8/- 16,5 mmHg (40 mg/5 mg), - 22,1/- 18,2 mmHg (80 mg/5 mg), - 24,7/- 20,2 mmHg (40 mg/10 mg) et - 26,4/- 20,1 mmHg (80 mg/10 mg). Une réduction de la pression artérielle diastolique < 90 mmHg a été obtenue chez respectivement 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % des patients. Les valeurs sont ajustées en fonction des valeurs initiales et du pays.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été obtenu au cours des 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans un sous-groupe de 1050 patients avec une hypertension artérielle modérée à sévère (PAD ≥ 100 mmHg), 32,7 % et 51,8 % des patients ont présenté une réponse suffisante au traitement en monothérapie par telmisartan ou amlodipine. Les variations moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique observées avec une association thérapeutique contenant 5 mg d'amlodipine (- 22,2/- 17,2 mmHg avec 40 mg/5 mg ; - 22,5/- 19,1 mmHg avec 80 mg/5 mg) ont été supérieures ou égales à celles observées avec l'amlodipine 10 mg (- 21,0/- 17,6 mmHg) et elles ont été associées à un taux d'œdèmes significativement plus faible (1,4 % avec 40 mg/5 mg ; 0,5 % avec 80 mg/5 mg ; 17,6 % avec l'amlodipine 10 mg).

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle (MAPA) réalisées dans un sous-groupe de 562 patients ont confirmé les résultats observés lors des mesures de la pression artérielle systolique et diastolique réalisées en clinique, avec des réductions maintenues sur l'ensemble du nyctémère.

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 1097 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg ont reçu Onduarp (40 mg/5 mg ou 80 mg/5 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (5 mg ou 10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses des associations s'est révélée statistiquement significativement supérieure aux deux doses d'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 13,6/- 9,4 mmHg avec 40 mg/5 mg, - 15,0/- 10,6 mmHg avec 80 mg/5 mg versus - 6,2/- 5,7 mmHg, - 11,1/- 8,0 mmHg avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg) et des taux de contrôle de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec chacune des monothérapies.

respectives ont été obtenus (56,7 % avec 40 mg/5 mg, 63,8 % avec 80 mg/5 mg versus 42 %, 56,7 % avec l'amlodipine 5 mg et 10 mg). Les taux d'œdèmes ont été significativement plus faibles avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg qu'avec l'amlodipine 10 mg (respectivement 4,4 % versus 24,9 %).

Dans une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, en groupes parallèles, au total 947 patients présentant une hypertension artérielle légère à sévère et dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg ont reçu Onduarp (40 mg/10 mg ou 80 mg/10 mg) ou l'amlodipine en monothérapie (10 mg). Après 8 semaines de traitement, chacune des doses de l'association s'est révélée statistiquement significativement supérieure à l'amlodipine en monothérapie en termes de réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (- 11,1/- 9,2 mmHg avec 40 mg/10 mg, - 11,3/- 9,3 mmHg avec 80 mg/10 mg versus - 7,4/- 6,5 mmHg avec l'amlodipine 10 mg) et des taux de stabilisation de la pression artérielle diastolique plus élevés qu'avec la monothérapie ont été obtenus (63,7 % avec 40 mg/10 mg, 66,5% avec 80 mg/10 mg versus 51,1 % avec l'amlodipine 10 mg).

Dans deux études correspondantes de suivi au long cours en ouvert, réalisées sur une période supplémentaire de 6 mois, l'effet de Onduarp a été maintenu sur toute la période d'étude. Il a par ailleurs été montré que certains patients dont la pression artérielle n'était pas suffisamment contrôlée par Onduarp 40 mg/10 mg ont obtenu une réduction supplémentaire de la pression artérielle lors du passage à Onduarp 80 mg/10 mg.

L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec Onduarp a été faible, avec seulement 12,7 % des patients sous traitement ayant présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les œdèmes périphériques et les sensations vertigineuses, voir également rubrique 4.8. Les effets indésirables rapportés ont été conformes aux effets prévisibles d'après les profils de tolérance des deux composants telmisartan et amlodipine. Aucun effet indésirable nouveau ou plus sévère n'a été observé. Les œdèmes (œdèmes périphériques, œdèmes généralisés et œdèmes) ont été systématiquement moins nombreux chez les patients qui recevaient Onduarp que chez les patients qui recevaient l'amlodipine 10 mg. Dans l'étude factorielle, les taux d'œdèmes ont été de 1,3 % avec Onduarp 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg, 8,8% avec Onduarp 40 mg/10 mg et 80 mg/10 mg et 18,4 % avec l'amlodipine 10 mg. Chez les patients non contrôlés par l'amlodipine 5 mg, les taux d'œdèmes ont été de 4,4 % avec 40 mg/5 mg et 80 mg/5 mg et de 24,9 % avec l'amlodipine 10 mg.

L'effet antihypertenseur de Onduarp a été comparable quels que soient l'âge et le sexe ainsi que chez les patients avec et sans diabète.

Onduarp n'a pas été étudié dans une population autre que chez les patients hypertendus. Le telmisartan a été étudié dans une vaste étude chez 25 620 patients à haut risque cardiovasculaire (ONTARGET). L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, un angor vasospastique et une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onduarp dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes

La vitesse et le taux d'absorption de Onduarp correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations

plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et, dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Populations particulières

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral. Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard à l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie foetale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 fois la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Méglumine
Cellulose microcristalline
Povidone K25
Amidon prégélatinisé
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les comprimés doivent être retirés de la plaquette thermoformée juste avant la prise.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (PA/Al/PVC/Al) dans des boîtes contenant 28 comprimés ou plaquettes thermoformées aluminium/aluminium prédécoupées en doses unitaires (PA/Al/PVC/Al) dans des conditionnements multiples contenant 360 (4 boîtes de 90 x 1) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 novembre 2011
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE – 40 mg/5 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 40 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/001 (28 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 40 mg/5 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée de 7 comprimés – 40 mg/5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 40 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE – 40 mg/10 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 40 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/002 (28 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 40 mg/10 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée de 7 comprimés – 40 mg/10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 40 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE – 80 mg/5 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/003 (28 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 360 (4 BOITES DE 90 x 1 COMPRIMES) – SANS LA BLUE BOX – 80 mg/5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 90 x 1 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE EXTERIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 360 (4 BOITES DE 90 x 1 COMPRIMES) GROUPES – INCLUANT LA BLUE BOX – 80 mg/5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 90 x 1 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/5 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée de 7 comprimés – 80 mg/5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée pour conditionnement unitaire de 10 comprimés – 80 mg/5 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE – 80 mg/10 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/005 (28 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 360 (4 BOITES DE 90 x 1 COMPRIMES) – SANS LA BLUE BOX – 80 mg/10 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 90 x 1 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x1) comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETIQUETTE EXTERIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 360 (4 BOITES DE 90 x 1 COMPRIMES) GROUPES – INCLUANT LA BLUE BOX – 80 mg/10 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate d'amlodipine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes, contenant chacune 90 x 1 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/729/006 (360 (4 x 90 x1) comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onduarp 80 mg/10 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée de 7 comprimés – 80 mg/10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée pour conditionnement unitaire de 10 comprimés – 80 mg/10 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
telmisartan/amlodipine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur
Onduarp 40 mg/5 mg comprimés
Telmisartan / Amlodipine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp
3. Comment prendre Onduarp
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onduarp
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé

Les comprimés de Onduarp contiennent deux substances actives, le telmisartan et l'amlodipine. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée :

- Le telmisartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est une substance produite par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. Le telmisartan bloque cet effet de l'angiotensine II.
- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.

Cela signifie que ces deux substances actives, en travaillant ensemble, contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la pression artérielle diminue.

Onduarp est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée

- chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.
- chez les patients adultes qui reçoivent déjà le telmisartan et l'amlodipine en comprimés séparés et qui souhaitent par commodité prendre les mêmes doses dans un seul comprimé.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, une hypertension artérielle peut endommager les vaisseaux sanguins de divers organes, ce qui peut entraîner chez les patients un risque d'événements graves tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou rénale, un accident vasculaire cérébral ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de vérifier qu'elle se situe dans les limites de la normale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp

Ne prenez jamais Onduarp

- si vous êtes allergique au telmisartan, à l'amlodipine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments de type dihydropyridine (un type d'inhibiteur calcique).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre Onduarp au début de la grossesse – voir rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse »).
- si vous avez des troubles hépatiques sévères ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire).
- si vous avez une très faible pression artérielle (incluant un choc).
- si vous avez un faible débit cardiaque en raison d'un problème cardiaque grave.
- si vous avez un diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité par Rasilez.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Onduarp.

Avertissements et précautions

Adressez vous à votre médecin si vous présentez ou si vous avez présenté une des maladies suivantes :

- Maladie rénale ou greffe de rein.
- Rétrécissement de l'artère d'un rein ou des deux (sténose de l'artère rénale).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone élevé (ce qui conduit à une rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), préférentiellement en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel du à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Taux élevés de potassium dans le sang.
- Diabète.
- Rétrécissement de l'aorte (sténose aortique).
- Douleurs dans la poitrine d'origine cardiaque, y compris au repos ou lors d'un effort minimal (angine de poitrine instable).
- Une crise cardiaque au cours des quatre dernières semaines.

Informez votre médecin avant de prendre Onduarp :

- si vous prenez Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- si vous prenez de la digoxine.

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez dire à votre médecin que vous prenez Onduarp.

Enfants et adolescents

Le traitement par Onduarp n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Onduarp

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Onduarp :

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que les sels contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la rénine.
- AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique).
- Rifampicine, l'extrait de millepertuis.
- Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA (par exemple ritonavir) ou pour le traitement des mycoses (par exemple kétoconazole).
- Erythromycine (antibiotique).
- Diltiazem (médicament pour le cœur).
- Simvastatine utilisée pour traiter des taux élevés de cholestérol.
- Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- Digoxine.

Comme avec d'autres médicaments diminuant la pression artérielle, l'effet de Onduarp peut être réduit en cas de prise simultanée d'un AINS (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple acide acétylsalicylique ou ibuprofène) ou de corticoïdes.

Onduarp peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée ou des médicaments ayant un potentiel hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine, neuroleptiques ou antidépresseurs). Par ailleurs, une pression artérielle basse peut être aggravée par l'alcool. Vous pourriez le remarquer par des sensations vertigineuses au passage à la position debout.

Onduarp avec des aliments et boissons

Voir rubrique 3.

Lorsque vous prenez Onduarp, ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner chez certains patients une augmentation dans le sang du taux d'une des substances actives, l'amlodipine et une augmentation de l'effet de Onduarp sur la baisse de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes **(ou susceptible de devenir)** enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Onduarp avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Onduarp. Onduarp est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. Onduarp est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent présenter des effets indésirables tels qu'évanouissement, somnolence, sensations vertigineuses ou sensations de chute (vertiges) lors du traitement d'une hypertension artérielle. Si vous ressentez ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Onduarp contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onduarp

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Vous pouvez prendre Onduarp avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser un comprimé de 40 mg/5 mg ou un comprimé de 40 mg/10 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Onduarp que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Onduarp, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez présenter une diminution de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Des cas de ralentissement des battements du cœur, des sensations vertigineuses, une diminution de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, une diminution marquée et prolongée de la pression artérielle, y compris un choc pouvant être mortel, ont été rapportés.

Si vous oubliez de prendre Onduarp

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Onduarp, prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Onduarp

Il est important que vous preniez Onduarp tous les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Onduarp est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate :

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants :

Sepsis (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses

(angioœdème) ; ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale. Une augmentation de l'incidence des sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Onduarp.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

Etourdissements, gonflement des chevilles (œdème).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Somnolence, migraine, maux de tête, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds, sensations de chute (vertiges), battements du cœur lents, palpitations (conscience des battements du cœur), pression artérielle basse (hypotension), sensations vertigineuses au passage à la position debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur, toux, maux d'estomac (douleurs abdominales), diarrhée, nausées, démangeaisons, douleurs des articulations, crampes musculaires, douleurs musculaires, incapacité à avoir une érection, faiblesse, douleurs dans la poitrine, fatigue, gonflement (œdème), augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Infection urinaire, sensation de tristesse (dépression), sensation d'anxiété, insomnies, évanouissement, atteinte des nerfs au niveau des mains ou des pieds, diminution de sensation au toucher, perturbations du goût, tremblements, vomissements, gonflement des gencives, gêne abdominale, bouche sèche, eczéma (une maladie de peau), rougeurs de la peau, éruption cutanée, douleurs dorsales, douleurs dans les jambes, envie urgente d'uriner la nuit, sensation de n'être pas bien (malaise), augmentation des taux d'acide urique dans le sang.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le telmisartan ou l'amlodipine et peuvent survenir aussi avec Onduarp :

Telmisartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant le telmisartan seul :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), taux élevés de potassium dans le sang, essoufflement, ballonnements, augmentation de la transpiration, détérioration rénale dont une soudaine incapacité des reins à fonctionner, augmentation des taux de créatinine.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), vision altérée, battements rapides du cœur, gêne gastrique, anomalies de la fonction du foie*, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, inflammation des tendons, syndrome pseudo-grippal (par exemple douleurs musculaires, sensation générale de mal être), diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux de la créatine phosphokinase dans le sang.

* La plupart des cas d'anomalie de la fonction du foie et d'atteinte du foie rapportés avec le telmisartan après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable.

Amlodipine

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant l'amlodipine seule :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Changements de l'humeur, vision altérée, bourdonnements dans les oreilles, essoufflement, éternuements/nez qui coule, modification du transit intestinal, perte de cheveux, tendance inhabituelle aux ecchymoses et aux saignements (anomalie des globules rouges), décoloration de la peau, augmentation de la transpiration, difficultés à uriner, augmentation du besoin d'uriner surtout la nuit, augmentation du volume des seins chez les hommes, douleurs, prise de poids, perte de poids.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Confusion.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Réduction du nombre de globules blancs (leucopénie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), quantité excessive de sucre dans le sang, mouvements saccadés ou de contraction incontrôlables, crise cardiaque, battements irréguliers du cœur, inflammation des vaisseaux sanguins, inflammation du pancréas, inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite), inflammation du foie, jaunissement de la peau (jaunisse), augmentation des taux d'enzymes hépatiques avec jaunisse, gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angio-œdème), réactions cutanées sévères, urticaire, réactions allergiques sévères avec éruptions bulleuses de la peau et des muqueuses (dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson), augmentation de la sensibilité de la peau au soleil.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Onduarp

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation. Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger les comprimés contre la lumière et l'humidité.

Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onduarp

- Les substances actives sont le telmisartan et l'amlodipine. Un comprimé contient 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).
- Les autres composants sont la silice colloïdale anhydre, le bleu brillant FCF (E133), l'oxyde de fer noir (E172), l'oxyde de fer jaune (E172), le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, la méglumine, la cellulose microcristalline, la povidone K25, l'amidon prégélatinisé, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420).

Qu'est-ce que Onduarp et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Onduarp 40 mg/5 mg sont ovales bleu et blanc à deux couches portant le code du produit A1 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

Onduarp est disponible dans une boîte contenant 28 comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur
Onduarp 40 mg/10 mg comprimés
Telmisartan / Amlodipine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp
3. Comment prendre Onduarp
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onduarp
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé

Les comprimés de Onduarp contiennent deux substances actives, le telmisartan et l'amlodipine. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée :

- Le telmisartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est une substance produite par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. Le telmisartan bloque cet effet de l'angiotensine II.
- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.

Cela signifie que ces deux substances actives, en travaillant ensemble, contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la pression artérielle diminue.

Onduarp est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée

- chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.
- chez les patients adultes qui reçoivent déjà le telmisartan et l'amlodipine en comprimés séparés et qui souhaitent par commodité prendre les mêmes doses dans un seul comprimé.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, une hypertension artérielle peut endommager les vaisseaux sanguins de divers organes, ce qui peut entraîner chez les patients un risque d'événements graves tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou rénale, un accident vasculaire cérébral ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de vérifier qu'elle se situe dans les limites de la normale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp

Ne prenez jamais Onduarp

- si vous êtes allergique au telmisartan, à l'amlodipine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments de type dihydropyridine (un type d'inhibiteur calcique).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre Onduarp au début de la grossesse – voir rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse »).
- si vous avez des troubles hépatiques sévères ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire).
- si vous avez une très faible pression artérielle (incluant un choc).
- si vous avez un faible débit cardiaque en raison d'un problème cardiaque grave.
- si vous avez un diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité par Rasilez.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Onduarp.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez ou si vous avez présenté une des maladies suivantes:

- Maladie rénale ou greffe de rein.
- Rétrécissement de l'artère d'un rein ou des deux (sténose de l'artère rénale).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone élevé (ce qui conduit à une rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), préférentiellement en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel du à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Taux élevés de potassium dans le sang.
- Diabète.
- Rétrécissement de l'aorte (sténose aortique).
- Douleurs dans la poitrine d'origine cardiaque, y compris au repos ou lors d'un effort minimal (angine de poitrine instable).
- Une crise cardiaque au cours des quatre dernières semaines.

Informez votre médecin avant de prendre Onduarp :

- si vous prenez Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- si vous prenez de la digoxine.

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez dire à votre médecin que vous prenez Onduarp.

Enfants et adolescents

Le traitement par Onduarp n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Onduarp

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Onduarp :

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que les sels contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la rénine.
- AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique).
- Rifampicine, l'extrait de millepertuis.
- Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA (par exemple ritonavir) ou pour le traitement des mycoses (par exemple kétoconazole).
- Erythromycine (antibiotique).
- Diltiazem (médicament pour le cœur).
- Simvastatine utilisée pour traiter des taux élevés de cholestérol.
- Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- Digoxine.

Comme avec d'autres médicaments diminuant la pression artérielle, l'effet de Onduarp peut être réduit en cas de prise simultanée d'un AINS (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple acide acétylsalicylique ou ibuprofène) ou de corticoïdes.

Onduarp peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée ou des médicaments ayant un potentiel hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine, neuroleptiques ou antidépresseurs). Par ailleurs, une pression artérielle basse peut être aggravée par l'alcool. Vous pourriez le remarquer par des sensations vertigineuses au passage à la position debout.

Onduarp avec des aliments et boissons

Voir rubrique 3.

Lorsque vous prenez Onduarp, ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner chez certains patients une augmentation dans le sang du taux d'une des substances actives, l'amlodipine et une augmentation de l'effet de Onduarp sur la baisse de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes **(ou susceptible de devenir)** enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Onduarp avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Onduarp. Onduarp est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. Onduarp est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent présenter des effets indésirables tels qu'évanouissement, somnolence, sensations vertigineuses ou sensations de chute (vertiges) lors du traitement d'une hypertension artérielle. Si vous ressentez ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Onduarp contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onduarp

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Vous pouvez prendre Onduarp avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser un comprimé de 40 mg/5 mg ou un comprimé de 40 mg/10 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Onduarp que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Onduarp, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez présenter une diminution de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Des cas de ralentissement des battements du cœur, des sensations vertigineuses, une diminution de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, une diminution marquée et prolongée de la pression artérielle, y compris un choc pouvant être mortel, ont été rapportés.

Si vous oubliez de prendre Onduarp

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Onduarp, prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Onduarp

Il est important que vous preniez Onduarp tous les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Onduarp est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate :

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants :

Sepsis (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses

(angioœdème) ; ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale. Une augmentation de l'incidence des sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Onduarp.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

Etourdissements, gonflement des chevilles (œdème).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Somnolence, migraine, maux de tête, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds, sensations de chute (vertiges), battements du cœur lents, palpitations (conscience des battements du cœur), pression artérielle basse (hypotension), sensations vertigineuses au passage à la position debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur, toux, maux d'estomac (douleurs abdominales), diarrhée, nausées, démangeaisons, douleurs des articulations, crampes musculaires, douleurs musculaires, incapacité à avoir une érection, faiblesse, douleurs dans la poitrine, fatigue, gonflement (œdème), augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Infection urinaire, sensation de tristesse (dépression), sensation d'anxiété, insomnies, évanouissement, atteinte des nerfs au niveau des mains ou des pieds, diminution de sensation au toucher, perturbations du goût, tremblements, vomissements, gonflement des gencives, gêne abdominale, bouche sèche, eczéma (une maladie de peau), rougeurs de la peau, éruption cutanée, douleurs dorsales, douleurs dans les jambes, envie urgente d'uriner la nuit, sensation de n'être pas bien (malaise), augmentation des taux d'acide urique dans le sang.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le telmisartan ou l'amlodipine et peuvent survenir aussi avec Onduarp :

Telmisartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant le telmisartan seul :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), taux élevés de potassium dans le sang, essoufflement, ballonnements, augmentation de la transpiration, détérioration rénale dont une soudaine incapacité des reins à fonctionner, augmentation des taux de créatinine.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), vision altérée, battements rapides du cœur, gêne gastrique, anomalies de la fonction du foie*, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, inflammation des tendons, syndrome pseudo-grippal (par exemple douleurs musculaires, sensation générale de mal être), diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux de la créatine phosphokinase dans le sang.

* La plupart des cas d'anomalie de la fonction du foie et d'atteinte du foie rapportés avec le telmisartan après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable.

Amlodipine

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant l'amlodipine seule :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Changements de l'humeur, vision altérée, bourdonnements dans les oreilles, essoufflement, éternuements/nez qui coule, modification du transit intestinal, perte de cheveux, tendance inhabituelle aux ecchymoses et aux saignements (anomalie des globules rouges), décoloration de la peau, augmentation de la transpiration, difficultés à uriner, augmentation du besoin d'uriner surtout la nuit, augmentation du volume des seins chez les hommes, douleurs, prise de poids, perte de poids.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Confusion.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Réduction du nombre de globules blancs (leucopénie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), quantité excessive de sucre dans le sang, mouvements saccadés ou de contraction incontrôlables, crise cardiaque, battements irréguliers du cœur, inflammation des vaisseaux sanguins, inflammation du pancréas, inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite), inflammation du foie, jaunissement de la peau (jaunisse), augmentation des taux d'enzymes hépatiques avec jaunisse, gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angio-œdème), réactions cutanées sévères, urticaire, réactions allergiques sévères avec éruptions bulleuses de la peau et des muqueuses (dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson), augmentation de la sensibilité de la peau au soleil.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Onduarp

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation. Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger les comprimés contre la lumière et l'humidité.

Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onduarp

- Les substances actives sont le telmisartan et l'amlodipine. Un comprimé contient 40 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).
- Les autres composants sont la silice colloïdale anhydre, le bleu brillant FCF (E133), l'oxyde de fer noir (E172), l'oxyde de fer jaune (E172), le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, la méglumine, la cellulose microcristalline, la povidone K25, l'amidon prégélatinisé, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420).

Qu'est-ce que Onduarp et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Onduarp 40 mg/10 mg sont ovales bleu et blanc à deux couches portant le code du produit A2 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

Onduarp est disponible dans une boîte contenant 28 comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur
Onduarp 80 mg/5 mg comprimés
Telmisartan / Amlodipine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp
3. Comment prendre Onduarp
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onduarp
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé

Les comprimés de Onduarp contiennent deux substances actives, le telmisartan et l'amlodipine. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée :

- Le telmisartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est une substance produite par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. Le telmisartan bloque cet effet de l'angiotensine II.
- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.

Cela signifie que ces deux substances actives, en travaillant ensemble, contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la pression artérielle diminue.

Onduarp est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée

- chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.
- chez les patients adultes qui reçoivent déjà le telmisartan et l'amlodipine en comprimés séparés et qui souhaitent par commodité prendre les mêmes doses dans un seul comprimé.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, une hypertension artérielle peut endommager les vaisseaux sanguins de divers organes, ce qui peut entraîner chez les patients un risque d'événements graves tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou rénale, un accident vasculaire cérébral ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de vérifier qu'elle se situe dans les limites de la normale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp

Ne prenez jamais Onduarp

- si vous êtes allergique au telmisartan, à l'amlodipine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments de type dihydropyridine (un type d'inhibiteur calcique).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre Onduarp au début de la grossesse – voir rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse »).
- si vous avez des troubles hépatiques sévères ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire).
- si vous avez une très faible pression artérielle (incluant un choc).
- si vous avez un faible débit cardiaque en raison d'un problème cardiaque grave.
- si vous avez un diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité par Rasilez.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Onduarp.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez ou si vous avez présenté une des maladies suivantes:

- Maladie rénale ou greffe de rein.
- Rétrécissement de l'artère d'un rein ou des deux (sténose de l'artère rénale).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone élevé (ce qui conduit à une rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), préférentiellement en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel du à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Taux élevés de potassium dans le sang.
- Diabète.
- Rétrécissement de l'aorte (sténose aortique).
- Douleurs dans la poitrine d'origine cardiaque, y compris au repos ou lors d'un effort minimal (angine de poitrine instable).
- Une crise cardiaque au cours des quatre dernières semaines.

Informez votre médecin avant de prendre Onduarp :

- si vous prenez Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- si vous prenez de la digoxine.

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez dire à votre médecin que vous prenez Onduarp.

Enfants et adolescents

Le traitement par Onduarp n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Onduarp

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Onduarp :

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que les sels contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la rénine.
- AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique).
- Rifampicine, l'extrait de millepertuis.
- Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA (par exemple ritonavir) ou pour le traitement des mycoses (par exemple kétoconazole).
- Erythromycine (antibiotique).
- Diltiazem (médicament pour le cœur).
- Simvastatine utilisée pour traiter des taux élevés de cholestérol.
- Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- Digoxine.

Comme avec d'autres médicaments diminuant la pression artérielle, l'effet de Onduarp peut être réduit en cas de prise simultanée d'un AINS (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple acide acétylsalicylique ou ibuprofène) ou de corticoïdes.

Onduarp peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée ou des médicaments ayant un potentiel hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine, neuroleptiques ou antidépresseurs). Par ailleurs, une pression artérielle basse peut être aggravée par l'alcool. Vous pourriez le remarquer par des sensations vertigineuses au passage à la position debout.

Onduarp avec les aliments et boissons

Voir rubrique 3.

Lorsque vous prenez Onduarp, ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner chez certains patients une augmentation dans le sang du taux d'une des substances actives, l'amlodipine et une augmentation de l'effet de Onduarp sur la baisse de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes **(ou susceptible de devenir)** enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Onduarp avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Onduarp. Onduarp est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. Onduarp est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent présenter des effets indésirables tels qu'évanouissement, somnolence, sensations vertigineuses ou sensations de chute (vertiges) lors du traitement d'une hypertension artérielle. Si vous ressentez ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Onduarp contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onduarp

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Vous pouvez prendre Onduarp avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser un comprimé de 40 mg/5 mg ou un comprimé de 40 mg/10 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Onduarp que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Onduarp, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez présenter une diminution de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Des cas de ralentissement des battements du cœur, des sensations vertigineuses, une diminution de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, une diminution marquée et prolongée de la pression artérielle, y compris un choc pouvant être mortel, ont été rapportés.

Si vous oubliez de prendre Onduarp

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Onduarp, prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Onduarp

Il est important que vous preniez Onduarp tous les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Onduarp est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate :

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants :

Sepsis (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses

(angioœdème) ; ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale. Une augmentation de l'incidence des sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Onduarp.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

Etourdissements, gonflement des chevilles (œdème).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Somnolence, migraine, maux de tête, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds, sensations de chute (vertiges), battements du cœur lents, palpitations (conscience des battements du cœur), pression artérielle basse (hypotension), sensations vertigineuses au passage à la position debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur, toux, maux d'estomac (douleurs abdominales), diarrhée, nausées, démangeaisons, douleurs des articulations, crampes musculaires, douleurs musculaires, incapacité à avoir une érection, faiblesse, douleurs dans la poitrine, fatigue, gonflement (œdème), augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Infection urinaire, sensation de tristesse (dépression), sensation d'anxiété, insomnies, évanouissement, atteinte des nerfs au niveau des mains ou des pieds, diminution de sensation au toucher, perturbations du goût, tremblements, vomissements, gonflement des gencives, gêne abdominale, bouche sèche, eczéma (une maladie de peau), rougeurs de la peau, éruption cutanée, douleurs dorsales, douleurs dans les jambes, envie urgente d'uriner la nuit, sensation de n'être pas bien (malaise), augmentation des taux d'acide urique dans le sang.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le telmisartan ou l'amlodipine et peuvent survenir aussi avec Onduarp :

Telmisartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant le telmisartan seul :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), taux élevés de potassium dans le sang, essoufflement, ballonnements, augmentation de la transpiration, détérioration rénale dont une soudaine incapacité des reins à fonctionner, augmentation des taux de créatinine.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), vision altérée, battements rapides du cœur, gêne gastrique, anomalies de la fonction du foie*, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, inflammation des tendons, syndrome pseudo-grippal (par exemple douleurs musculaires, sensation générale de mal être), diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux de la créatine phosphokinase dans le sang.

* La plupart des cas d'anomalie de la fonction du foie et d'atteinte du foie rapportés avec le telmisartan après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable.

Amlodipine

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant l'amlodipine seule :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Changements de l'humeur, vision altérée, bourdonnements dans les oreilles, essoufflement, éternuements/nez qui coule, modification du transit intestinal, perte de cheveux, tendance inhabituelle aux ecchymoses et aux saignements (anomalie des globules rouges), décoloration de la peau, augmentation de la transpiration, difficultés à uriner, augmentation du besoin d'uriner surtout la nuit, augmentation du volume des seins chez les hommes, douleurs, prise de poids, perte de poids.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Confusion.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Réduction du nombre de globules blancs (leucopénie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), quantité excessive de sucre dans le sang, mouvements saccadés ou de contraction incontrôlables, crise cardiaque, battements irréguliers du cœur, inflammation des vaisseaux sanguins, inflammation du pancréas, inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite), inflammation du foie, jaunissement de la peau (jaunisse), augmentation des taux d'enzymes hépatiques avec jaunisse, gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angio-œdème), réactions cutanées sévères, urticaire, réactions allergiques sévères avec éruptions bulleuses de la peau et des muqueuses (dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson), augmentation de la sensibilité de la peau au soleil.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Onduarp

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation. Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger les comprimés contre la lumière et l'humidité.

Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onduarp

- Les substances actives sont le telmisartan et l'amlodipine. Un comprimé contient 80 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).
- Les autres composants sont la silice colloïdale anhydre, le bleu brillant FCF (E133), l'oxyde de fer noir (E172), l'oxyde de fer jaune (E172), le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, la méglumine, la cellulose microcristalline, la povidone K25, l'amidon prégélatinisé, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420).

Qu'est-ce que Onduarp et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Onduarp 80 mg/5 mg sont ovales bleu et blanc à deux couches portant le code du produit A3 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

Onduarp est disponible dans une boîte contenant 28 comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium, et dans une boîte contenant 360 (4 x 90 x 1) comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium prédécoupées en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur
Onduarp 80 mg/10 mg comprimés
Telmisartan / Amlodipine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp
3. Comment prendre Onduarp
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onduarp
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onduarp et dans quel cas est-il utilisé

Les comprimés de Onduarp contiennent deux substances actives, le telmisartan et l'amlodipine. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée :

- Le telmisartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est une substance produite par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. Le telmisartan bloque cet effet de l'angiotensine II.
- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.

Cela signifie que ces deux substances actives, en travaillant ensemble, contribuent à empêcher le rétrécissement des vaisseaux sanguins. De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent et la pression artérielle diminue.

Onduarp est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée

- chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.
- chez les patients adultes qui reçoivent déjà le telmisartan et l'amlodipine en comprimés séparés et qui souhaitent par commodité prendre les mêmes doses dans un seul comprimé.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, une hypertension artérielle peut endommager les vaisseaux sanguins de divers organes, ce qui peut entraîner chez les patients un risque d'événements graves tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou rénale, un accident vasculaire cérébral ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de vérifier qu'elle se situe dans les limites de la normale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onduarp

Ne prenez jamais Onduarp

- si vous êtes allergique au telmisartan, à l'amlodipine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments de type dihydropyridine (un type d'inhibiteur calcique).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (Il est également préférable d'éviter de prendre Onduarp au début de la grossesse – voir rubriques « Avertissements et précautions » et « Grossesse »).
- si vous avez des troubles hépatiques sévères ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire).
- si vous avez une très faible pression artérielle (incluant un choc).
- si vous avez un faible débit cardiaque en raison d'un problème cardiaque grave.
- si vous avez un diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité par Rasilez.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Onduarp.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez ou si vous avez présenté une des maladies suivantes:

- Maladie rénale ou greffe de rein.
- Rétrécissement de l'artère d'un rein ou des deux (sténose de l'artère rénale).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone élevé (ce qui conduit à une rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), préférentiellement en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel du à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Taux élevés de potassium dans le sang.
- Diabète.
- Rétrécissement de l'aorte (sténose aortique).
- Douleurs dans la poitrine d'origine cardiaque, y compris au repos ou lors d'un effort minimal (angine de poitrine instable).
- Une crise cardiaque au cours des quatre dernières semaines.

Informez votre médecin avant de prendre Onduarp :

- si vous prenez Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- si vous prenez de la digoxine.

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez dire à votre médecin que vous prenez Onduarp.

Enfants et adolescents

Le traitement par Onduarp n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Onduarp

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Onduarp :

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que les sels contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la rénine.
- AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique)
- Rifampicine, l'extrait de millepertuis.
- Médicaments utilisés dans le VIH/SIDA (par exemple ritonavir) ou pour le traitement des mycoses (par exemple kétoconazole).
- Erythromycine (antibiotique).
- Diltiazem (médicament pour le cœur).
- Simvastatine utilisée pour traiter des taux élevés de cholestérol.
- Rasilez, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle.
- Digoxine.

Comme avec d'autres médicaments diminuant la pression artérielle, l'effet de Onduarp peut être réduit en cas de prise simultanée d'un AINS (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple acide acétylsalicylique ou ibuprofène) ou de corticoïdes.

Onduarp peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée ou des médicaments ayant un potentiel hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine, neuroleptiques ou antidépresseurs). Par ailleurs, une pression artérielle basse peut être aggravée par l'alcool. Vous pourriez le remarquer par des sensations vertigineuses au passage à la position debout.

Onduarp avec des aliments et boissons

Voir rubrique 3.

Lorsque vous prenez Onduarp, ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse. En effet, le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent entraîner chez certains patients une augmentation dans le sang du taux d'une des substances actives, l'amlodipine et une augmentation de l'effet de Onduarp sur la baisse de la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes **(ou susceptible de devenir)** enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Onduarp avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Onduarp. Onduarp est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer à allaiter. Onduarp est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent présenter des effets indésirables tels qu'évanouissement, somnolence, sensations vertigineuses ou sensations de chute (vertiges) lors du traitement d'une hypertension artérielle. Si vous ressentez ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Onduarp contient du sorbitol.

Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onduarp

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Vous pouvez prendre Onduarp avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser un comprimé de 40 mg/5 mg ou un comprimé de 40 mg/10 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Onduarp que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Onduarp, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez présenter une diminution de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Des cas de ralentissement des battements du cœur, des sensations vertigineuses, une diminution de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, une diminution marquée et prolongée de la pression artérielle, y compris un choc pouvant être mortel, ont été rapportés.

Si vous oubliez de prendre Onduarp

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Onduarp, prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Onduarp

Il est important que vous preniez Onduarp tous les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Onduarp est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate :

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants :

Sepsis (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses

(angioœdème) ; ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale. Une augmentation de l'incidence des sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Onduarp.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

Etourdissements, gonflement des chevilles (œdème).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Somnolence, migraine, maux de tête, picotements ou engourdissement des mains ou des pieds, sensations de chute (vertiges), battements du cœur lents, palpitations (conscience des battements du cœur), pression artérielle basse (hypotension), sensations vertigineuses au passage à la position debout (hypotension orthostatique), bouffées de chaleur, toux, maux d'estomac (douleurs abdominales), diarrhée, nausées, démangeaisons, douleurs des articulations, crampes musculaires, douleurs musculaires, incapacité à avoir une érection, faiblesse, douleurs dans la poitrine, fatigue, gonflement (œdème), augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Infection urinaire, sensation de tristesse (dépression), sensation d'anxiété, insomnies, évanouissement, atteinte des nerfs au niveau des mains ou des pieds, diminution de sensation au toucher, perturbations du goût, tremblements, vomissements, gonflement des gencives, gêne abdominale, bouche sèche, eczéma (une maladie de peau), rougeurs de la peau, éruption cutanée, douleurs dorsales, douleurs dans les jambes, envie urgente d'uriner la nuit, sensation de n'être pas bien (malaise), augmentation des taux d'acide urique dans le sang.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le telmisartan ou l'amlodipine et peuvent survenir aussi avec Onduarp :

Telmisartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant le telmisartan seul :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), taux élevés de potassium dans le sang, essoufflement, ballonnements, augmentation de la transpiration, détérioration rénale dont une soudaine incapacité des reins à fonctionner, augmentation des taux de créatinine.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), vision altérée, battements rapides du cœur, gêne gastrique, anomalies de la fonction du foie*, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, inflammation des tendons, syndrome pseudo-grippal (par exemple douleurs musculaires, sensation générale de mal être), diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux de la créatine phosphokinase dans le sang.

* La plupart des cas d'anomalie de la fonction du foie et d'atteinte du foie rapportés avec le telmisartan après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable.

Amlodipine

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant l'amlodipine seule :

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

Changements de l'humeur, vision altérée, bourdonnements dans les oreilles, essoufflement, éternuements/nez qui coule, modification du transit intestinal, perte de cheveux, tendance inhabituelle aux ecchymoses et aux saignements (anomalie des globules rouges), décoloration de la peau, augmentation de la transpiration, difficultés à uriner, augmentation du besoin d'uriner surtout la nuit, augmentation du volume des seins chez les hommes, douleurs, prise de poids, perte de poids.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Confusion.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Réduction du nombre de globules blancs (leucopénie), taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), réactions allergiques (par exemple éruptions, démangeaisons, difficultés à respirer, sifflement, gonflement du visage ou pression artérielle basse), quantité excessive de sucre dans le sang, mouvements saccadés ou de contraction incontrôlables, crise cardiaque, battements irréguliers du cœur, inflammation des vaisseaux sanguins, inflammation du pancréas, inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite), inflammation du foie, jaunissement de la peau (jaunisse), augmentation des taux d'enzymes hépatiques avec jaunisse, gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angio-œdème), réactions cutanées sévères, urticaire, réactions allergiques sévères avec éruptions bulleuses de la peau et des muqueuses (dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson), augmentation de la sensibilité de la peau au soleil.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Onduarp

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de température pour sa conservation. Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger les comprimés contre la lumière et l'humidité.

Retirez votre comprimé de Onduarp de la plaquette juste avant la prise.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onduarp

- Les substances actives sont le telmisartan et l'amlodipine. Un comprimé contient 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésilate).
- Les autres composants sont la silice colloïdale anhydre, le bleu brillant FCF (E133), l'oxyde de fer noir (E172), l'oxyde de fer jaune (E172), le stéarate de magnésium, l'amidon de maïs, la méglumine, la cellulose microcristalline, la povidone K25, l'amidon prégélatinisé, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420).

Qu'est-ce que Onduarp et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Onduarp 80 mg/10 mg sont ovales bleu et blanc à deux couches portant le code du produit A4 sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre face.

Onduarp est disponible dans une boîte contenant 28 comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium, et dans une boîte contenant 360 (4 x 90 x 1) comprimés, en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium prédécoupées en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé