ANSM - Mis à jour le : 11/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 80 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Telmisartan..... 80 mg
Hydrochlorothiazide..... 12,5 mg

Pour un comprimé.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé oblong gravé « TH 12,5 » sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE (80 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ)) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'association à doses fixes doit être utilisée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique.

- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 40 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan 40 mg ;

- TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE 80 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan 80 mg.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Bien que l'expérience soit limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, elle ne suggère pas d'effet indésirable rénal et un ajustement de la dose n'est pas jugé nécessaire. Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4). En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, l'association à dose fixe est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min) (voir rubrique 4.3).

Le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Telmisartan/HCTZ TEVA SANTE doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie quotidienne de telmisartan ne doit pas excéder 40 mg en une prise. L'association à dose fixe est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Telmisartan/HCTZ TEVA SANTE chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.L'utilisation de Telmisartan/HCTZ TEVA SANTE n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Les comprimés de Telmisartan/HCTZ TEVA SANTE sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide. Telmisartan/HCTZ TEVA SANTEpeut être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Hypersensibilité à toute autre substance dérivée des sulfamides (l'HCTZ est une substance dérivée des sulfamides).

- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

- Cholestase et obstruction biliaire.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min,anurie).

- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

L'association de telmisartan/HCTZ à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 antihy pertenseur 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).

Angiœdème intestinal

Des cas d'angiœdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes du récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, l'association telmisartan/HCTZ ne doit pas être administrée à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire, ou d' insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

L'association telmisartan/HCTZ doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de te ls patients, une modification, même mineure, de l'équilibre hydrique ou électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de telmisartan/HCTZ chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

L'association telmisartan/HCTZ ne doit pas être utilisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Aucune

donnée n’est disponible sur l’utilisation de telmisartan/HCTZ chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

L’expérience de l’utilisation de telmisartan/HCTZ chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d’acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux. Le telmisartan n’est pas éliminé du sang par hémofiltration et n’est pas dialysable.Hypovolémie et/ou déplétion sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d’un traitem ent diurétique à forte dose, d’un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles, en particulier l’hypovolémie et/ou la déplétion sodée, doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan/HCTZ.

Des cas isolés d’hyponatrémie s’accompagnant de symptômes neurologiques (nausée, désorientation progressive, apathie) ont été observés avec l’utilisation d’HCTZ.

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

Il est établi que l’association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine-II (ARA II) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et d’altération de la fonction rénale (incluant le risque d’insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l’association d’IEC, ARA II ou d’aliskiren n’est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l’ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédom inante 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 systèm e 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 présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L’utilisation de telmisartan/HCTZ 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 en cas d’administration du telmisartan chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Effets métaboliques et endocriniens

Les traitements par dérivés thiazidiques peuvent diminuer la tolérance au glucose, alors que chez les patients diabétiques sous telmisartan et traités par insuline ou antidiabétiques une hypoglycémie peut survenir. Par conséquent, une surveillance de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut s'avérer nécessaire lorsque cela est indiqué. Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans le médicament, aucun effet ou seuls des effets mineurs ont été rapportés. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tous les patients traités par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Tous les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une asthénie, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie, et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (voir rubrique 4.8).

Hypokaliémie

Bien que le traitement par diurétiques thiazidiques puisse entraîner une hypokaliémie, celle-ci peut être limitée par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

Inversement, l'activité antagoniste du telmisartan sur les récepteurs AT_1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous telmisartan/HCTZ, une insuffisance rénale et/ou cardiaque et un diabète sucré constituent des facteurs de risque de survenue d'une hyperkaliémie. La prudence est de rigueur en cas d'association de telmisartan/HCTZ à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (voir rubrique 4.5).

Alcalose hypochlorémique

Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

Hypercalcémie

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie significative peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-

jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Hypomagnésémie

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une h ypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'efficacité antihyp ertensive du telmisartan est apparemment moins importante dans la population noire que dans les autres populations. Cette différence pourrait être liée à une plus forte prévalence d'hy pertendus avec taux bas de rénine dans cette population.

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

Précautions d'ordre général

Des réactions d'hypersensibilité à l'HCTZ peuvent survenir, plus particulièrement chez les patient s présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme, mais également chez des patients sans ce t ype d'antécédents.

Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux systémiques ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques, incluant l'HCTZ.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient au cours du traitement, il est recomm andé d'arrêter le traitement. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre le traitement par l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'HCTZ a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers (voir rubrique 4.8). Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Telmisartan/HCTZ TEVA SANTE doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s)

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont l'association telmisartan/HCTZ).

L'administration concomitante de lithium et de telmisartan/HCTZ est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée lors de l'utilisation concomitante.

+ Médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple autres diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G sodique, acide salicylique et ses dérivés)

En cas d'administration concomitante de l'un de ces produits avec l'association HCTZ/telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'HCTZ sur la kaliémie (voir rubrique 4.4).

+ Produits de contraste iodés

Une déshydratation consécutive à l'administration de diurétiques augmente le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses de produits de contraste iodés. Le patient doit être réhydraté avant l'administration du produit iodé.

+ Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, sels de régime contenant du potassium, ciclosporine ou autres médicaments tels que l'héparine sodique)

En cas d'association de ces médicaments à un traitement par l'association HCTZ/telmisartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée. L'expérience de

l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que leur association avec les médicaments pré-cités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et, par conséquent, est déconseillée (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de telmisartan/HCTZ à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- certains antipsychotiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol) ;
- autres produits (par exemple bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

+ Glycosides digitaliques

Une hypokaliémie induite par les thiazidiques ou une hypomagnésémie peuvent favoriser la survenue d'arythmie induite par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

+ 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.

+ Autres agents antihypertenseurs

Le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion , d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

+ Antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

+ Metformine

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'HCTZ.

+ Cholestyramine et résines chélatrices

L'absorption de l'HCTZ est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.

+ 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 les effets diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques ainsi que 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 d'agents 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.

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.

+ Amines vasopressives (par exemple noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

+ Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)

L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'HCTZ.

+ Médicaments utilisés pour le traitement de la goutte (par exemple probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)

L'HCTZ pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide et sulfinpyrazone. L'administration de dérivés thiazidiques peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

+ Sels de calcium

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en diminuant son excrétion.

En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la dose du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

+ Bêtabloquants et diazoxide

L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

+ Agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène)

Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique.

+ Amantadine

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les risques d'effets indésirables liés à l'amantadine.

+ Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate)

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2

ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de telmisartan/HCTZ chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. 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 antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (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 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données concernant l'utilisation de l'HCTZ pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'HCTZ, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez la femme enceinte sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de telmisartan/HCTZ au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à fortes doses, provoquant une diurèse intense, peuvent inhiber la sécrétion de lait.

L'utilisation de telmisartan/HCTZ pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si l'association telmisartan/HCTZ est utilisée pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été menée avec l'association à dose fixe ni avec les substances utilisées séparément.

Dans des études pré-cliniques, aucun effet du telmisartan et de l'HCTZ n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

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

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une syncope ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de médicaments antihypertenseurs tels que telmisartan/HCTZ.

Si ces événements indésirables surviennent, le patient doit éviter de réaliser des tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sensation vertigineuse. Des angioedèmes graves peuvent survenir à une fréquence rare (? 1/10 000 à 1/1 000).

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec telmisartan/HCTZ a été comparable à celle observée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1471 patients traités par l'association telmisartan/HCTZ (835) ou par le telmisartan seul (636). Aucune relation linéaire n'a été mise en évidence entre la dose et le taux de survenue des effets indésirables, aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus plus fréquemment (p ? 0,05) au cours du développement clinique chez les patients traités par telmisartan/HCTZ que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification système-organe-classe. Les effets indésirables déjà observés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par telmisartan/HCTZ, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

Les effets indésirables signalés par le passé avec l'une ou l'autre des substances sont susceptibles de survenir avec telmisartan/HCTZ, même s'ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques menés avec ce produit.

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

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; 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.

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) observés lors des études contrôlées contre placebo et après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effet indésirable**	**Fréquence**		
		Telmisatrtan/HCT	**Telmisartan[a]**	**Hydrochlorothiazide**
Infections et infestations	Sepsis y compris d'évolution fatale		rare[2]	
	Bronchite	rare		
	Pharyngite	rare		

	Sinusite	rare		
	Infections des voies respiratoires supérieures	peu fréquent		
	Infections des voies urinaires	peu fréquent		
	Cystite	peu fréquent		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			fréquence indéterminée[2]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		peu fréquent	
	Éosinophilie		rare	
	Thrombocytopénie		rare	rare
	Purpura thrombopénique			rare
	Anémie aplasique			fréquence indéterminée
	Anémie hémolytique			très rare
	Aplasie médullaire			très rare
	Leucopénie			très rare
	Agranulocytose			très rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		rare	
	Hypersensibilité		rare	très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	peu fréquent		très fréquent
	Hyperuricémie	rare		fréquent
	Hyponatrémie	rare	rare	fréquent
	Hyperkaliémie		peu fréquent	
	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)		rare	
	Hypomagnésémie			fréquent
	Hypercalcémie			rare
	Alcalose hypochlorémique			très rare
	Perte d’appétit			fréquent
	Hyperlipidémie			très fréquent
	Hyperglycémie			rare
	Diabète sucré insuffisamment contrôlé			rare
Affections psychiatriques	Anxiété	peu fréquent	rare	
	Dépression	rare	peu fréquent	rare
	Insomnie	rare	peu fréquent	
	Troubles du sommeil	rare		rare

Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	fréquent	peu fréquent	rare
	Syncope	peu fréquent	peu fréquent	
	Paresthésie	peu fréquent		rare
	Somnolence		rare	
	Céphalée			rare
Affections oculaires	Troubles de la vision	rare	rare	rare
	Vision floue	rare		
	Glaucome aigu à angle fermé			fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien			fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	peu fréquent	peu fréquent	
Affections cardiaques	Tachycardie	peu fréquent	rare	
	Arythmie	peu fréquent		rare
	Bradycardie		peu fréquent	
Affections vasculaires	Hypotension	peu fréquent	peu fréquent	
	Hypotension orthostatique	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Vascularite nécrosante			très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	peu fréquent	peu fréquent	
	Détresse respiratoire	rare		très rare
	Pneumonie	rare		très rare
	Œdème pulmonaire	rare		très rare
	Toux		peu fréquent	
	Pneumopathie interstitielle		très rare[1,2]	
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Sécheresse buccale	peu fréquent	rare	
	Flatulence	peu fréquent	peu fréquent	
	Douleur abdominale	rare	peu fréquent	
	Constipation	rare		rare
	Dyspepsie	rare	peu fréquent	
	Vomissement	rare	peu fréquent	fréquent
	Gastrite	rare		
	Gêne abdominale		rare	rare
	Nausée			fréquent
	Pancréatite			très rare

Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique	rare[2]	rare[2]	
	Ictère			rare
	Cholestase			rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioedème (y compris d'évolution fatale)	rare	rare	
	Érythème	rare	rare	
	Prurit	rare	peu fréquent	
	Rash	rare	peu fréquent	fréquent
	Hyperhidrose	rare	peu fréquent	
	Urticaire	rare	rare	fréquent
	Eczéma		rare	
	Éruption d'origine médicamenteuse		rare	
	Éruption cutanée toxique		rare	
	Syndrome de type lupus			très rare
	Réactions de photosensibilité			rare
	Nécrolyse épidermique toxique			très rare
	Érythème polymorphe			fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale	peu fréquent	peu fréquent	
	Spasmes musculaires (crampes dans les jambes)	peu fréquent	peu fréquent	fréquence indéterminée
	Myalgie	peu fréquent	peu fréquent	
	Arthralgie	rare	rare	
	Douleur dans les membres (douleur dans les jambes)	rare	rare	
	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)		rare	
	Lupus érythémateux disséminé	rare[1]		très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale aiguë		peu fréquent	peu fréquent
	Glycosurie			rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	peu fréquent		fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	peu fréquent	peu fréquent	
	Syndrome pseudo?grippal	rare	rare	
	Douleur	rare		
	Asthénie (faiblesse)		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Fièvre			fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de l'uricémie	peu fréquent	rare	
	Élévation de la créatinine sanguine	rare	peu fréquent	
	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CKP)	rare	rare	
	Élévation des enzymes hépatiques	rare	rare	
	Baisse du taux d'hémoglobine		rare	
	Angioœdème intestinal		fréquence indéterminée	

1 Basé sur les études après commercialisation.

2 Voir les sous-rubriques ci-dessous pour plus d'informations.

a Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par le telmisartan ou le placebo. L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec le telmisartan (41,4 %) a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %). Les effets indésirables mentionnés ci?dessus ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires.

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

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

Sepsis

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir rubrique 5.1).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Angiœdème intestinal

Des cas d'angiœdème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage en telmisartan dans l'espèce humaine sont limitées. Le degré d'élimination de l'HCTZ par hémodialyse n'a pas été établi.

Symptômes

Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, des vomissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés. Un surdosage en HCTZ induit une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et une hypovolémie résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer des troubles du rythme dus à la prise conjointe d'un digitalique ou de certains anti-arythmiques.

Traitement

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémofiltration et n'est pas dialysable . 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. 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, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et diurétiques, code ATC : C09DA07.

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. 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, TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTEentraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Mécanisme d’action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l’angiotensine II, efficace 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.

Une dose de 80 mg de telmisartan administrée à des volontaires sains 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.

L’hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l’activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n’est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l’excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L’action diurétique de l’HCTZ diminue le volume plasmatique, augmente l’activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d’aldostérone, entraînant une augmentation de l’élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique.

L’association avec le telmisartan tend à s’opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L’effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l’administration de l’HCTZ et l’effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L’effet persiste environ 6 à 12 heures.

Effets pharmacodynamiques

Traitement de l’hypertension artérielle essentielle

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 mg et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. 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,

aténolol, 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.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les évènements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'évènements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC97, 5 % [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97, 5 % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les même critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC95 % [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC95 % [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angioedèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L’association de telmisartan et de ramipril n’a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l’association. De plus, l’incidence d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale, d’hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l’association. Par conséquent, l’utilisation de l’association de telmisartan et de ramipril n’est pas recommandée dans cette population.

Dans l’essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43 ; IC 95 % [1,00 ; 2,06]) ; l’incidence des sepsis d’évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07 ; IC95% [1,14 ; 3,76]). L’incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être dûe au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L’utilisation de l’association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d’une augmentation du risque d’événements indésirables.

Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l’hyperkaliémie, l’hypotension et l’insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires lors des traitements à long terme par l’HCTZ.

Les effets de l’association à doses fixes telmisartan-hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont actuellement inconnus.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE.

Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE.

Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA SANTE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'hypertension artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de l'HCTZ et du telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.

Absorption

Telmisartan : Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg et d'environ 19 % 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 avec un repas.

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide : Après administration orale de l'association à doses fixes, les concentrations plasmatiques maximales d'HCTZ sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'HCTZ, basée sur l'excrétion rénale cumulée est d'environ 60 %.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.

L'hydrochlorothiazide est lié à 64 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est de 0,8 ± 0,3 L/kg.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan radiomarqué, le glucuronide représente environ 11 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas au métabolisme du telmisartan.

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme.

Élimination

Telmisartan : Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1 500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.

L'hydrochlorothiazide est excrété presque totalement sous forme inchangée par voie urinaire. Près de 60 % de la dose orale sont éliminés au cours des premières 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250 à 300 mL/min. La demi-vie terminale d'élimination de l'hydrochlorothiazide est de 10 à 15 heures.

Linéarité/non-linéarité

Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg avec une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (Cmax et ASC) pour des doses croissantes. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative. L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Patients âgés

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune modification significative sur la réduction de la pression artérielle ou l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'HCTZ plus élevées que chez l'homme a également été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Des concentrations plasmatiques plus faibles ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités par dialyse. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les patients insuffisants rénaux et n'est pas dialysable. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez les

patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'HCTZ est réduit.Au cours d'une étude réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine moyenne de 90 mL/min, la demi-vie d'élimination de l'HCTZ était augmentée. Chez les patients anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan – HCTZ chez le rat et le chien normotendus, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques n'ont pas montré d'effets autres que ceux déjà observés avec les principes actifs pris individuellement. Les résultats des études de toxicologie n'ont pas d'implication en thérapeutique humaine.

Les études précliniques déjà réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II ont mis en évidence les anomalies toxicologiques suivantes : diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique.

Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou limitées par un apport sodé oral et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles avec le telmisartan.

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 de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence pour le telmisartan lors des études in vitro et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris. Les études menées avec l'HCTZ ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux. Toutefois, l'expérience importante de l'utilisation d'HCTZ chez l'homme n'a pas mis en évidence une quelconque augmentation de l'incidence des néoplasies chez les patients traités.

Voir la rubrique 4.6 pour les données concernant le potentiel foetotoxique de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium,hydroxyde de potassium, méglumine, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline et mannitol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et flacons (PEHD) : 2 ans
Plaquettes (PVC/PVDC) : 18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et flacons (PEHD) : Pas de précautions particulières de conservation.
Plaquettes (PVC/PVDC) : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
1, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC).
1, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon (PEBD) avec un desséchant.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 273 436 7 4 : 1 comprimé sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 437 3 5 : 14 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 439 6 4 : 28 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 440 4 6 : 30 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 441 0 7 : 56 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 442 7 5 : 60 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 443 3 6 : 84 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 445 6 5 : 90 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 273 446 2 6 : 1 comprimé sous plaquette (PVC/PVDC).

- 34009 273 447 9 4 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 448 5 5 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 451 6 6 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 452 2 7 : 56 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 453 9 5 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 454 5 6 : 84 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 455 1 7 : 90 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 273 456 8 5 : 1 comprimé en flacon (PEHD).
- 34009 273 457 4 6 : 14 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 458 0 7 : 28 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 459 7 5 : 30 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 460 5 7 : 56 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 461 1 8 : 60 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 462 8 6 : 84 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 273 463 4 7 : 90 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 584 842 7 8 : 98 comprimés sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 584 843 3 9 : 98 comprimés sous plaquette (PVC/PVDC).
- 34009 584 845 6 8 : 98 comprimés en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I