ANSM - Mis à jour le : 09/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 40 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Telmisartan..... .....40 mg
Hydrochlorothiazide ....12,5 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale biconvexe gravé « TH » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN (40 mg de telmisartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) 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

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN doit être utilisé 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 BIOGARAN 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 BIOGARAN 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 doses fixes 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 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. TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN est contre-indiqué 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 l'association telmisartan/hydrochlorothiazide chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Les comprimés de TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide. TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN peut 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'hydrochlorothiazide 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 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 m²) (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 (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II 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 ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 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/hydrochlorothiazide doit être administrée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de tels 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/hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

L'association telmisartan/hydrochlorothiazide 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/hydrochlorothiazide chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide 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.

Patients présentant une hypovolémie et/ou une 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 traitement 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 l’association telmisartan/hydrochlorothiazide.

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

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, d’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 majoritairement de l’activité du système rénine?angiotensine?aldostérone (par exemple les patients atteints d’insuffisance cardiaque congestive sévère, ou d’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 présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine?angiotensine. L’utilisation de l’association telmisartan/hydrochlorothiazide 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 atteints 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 corticoïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (voir rubrique 4.5).

- Hyperkaliémie

Inversement, l'activité antagoniste du telmisartan sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous telmisartan/hydrochlorothiazide, 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/hydrochlorothiazide 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 hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme tous les autres antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II, le telmisartan semble présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.

Cardiopathie ischémique

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction excessive 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.

Précautions d’ordre général

Des réactions d’hypersensibilité à l’hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d’allergie ou d’asthme, mais également chez des patients sans ce type d’antécédents.

Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux disséminé ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques, incluant l’hydrochlorothiazide.

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 recommandé 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.

Epanchement 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 rapide 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, le traitement par TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN doit être arrêté 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.

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des 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 angio-œdème intestinal est diagnostiqué, TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Excipients

Ce médicament contient moins de 23 mg (1 mmol) 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/hydrochlorothiazide). L'administration concomitante de lithium et de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 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, corticoïdes, 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 hydrochlorothiazide/telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide/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 précités peut entraîner des augmentations de la kaliémie, et une utilisation concomitante est par conséquent déconseillée (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de telmisartan/hydrochlorothiazide 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 I_a (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 ou une hypomagnésémie induites par les thiazidiques 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'hydrochlorothiazide.

+ Cholestyramine et résines chélatrices

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

+ Anti?inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple l'acide acétylsalicylique à des doses anti?inflammatoires, les inhibiteurs de la COX?2 et les AINS non?sélectifs) peuvent diminuer les effets diurétiques, 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, l'association devra être utilisée avec prudence, principalement chez les patients âgés. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée 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'$ASC_{0?24}$ 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'hydrochlorothiazide.

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

L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire. Une augmentation des doses de probénécide et sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante 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 bêtabloquants 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 gastro-intestinale 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 (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre?indiquée aux 2ème 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/hydrochlorothiazide 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 tératogénicité après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque associé aux ARA II, cependant des risques similaires pourraient exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARA II 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 ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2ème et 3ème 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 2ème 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 mères traitées par ARA II doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte?tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, 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 prééclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique 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/hydrochlorothiazide 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 l’association telmisartan/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n’est pas recommandée. Si l’association telmisartan/hydrochlorothiazide 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 doses fixes ni avec les substances utilisées séparément.

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan et de l’hydrochlorothiazide n’a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles.

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

TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN peut avoir une influence sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, des syncopes ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir au cours de traitements par des agents antihypertenseurs tels que l’association telmisartan/hydrochlorothiazide.

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 angiœdèmes graves peuvent survenir à une fréquence rare (? 1/10 000 à 1/1000).

L’incidence globale des effets indésirables rapportés avec telmisartan/hydrochlorothiazide a été comparable à celle observée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1471 patients traités par l’association telmisartan/hydrochlorothiazide (835) ou par le telmisartan seul (636). Aucune relation n’a été mise en évidence entre la dose et les effets indésirables, et aucune corrélation 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/hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous selon les classes de systèmes d’organes. Les effets indésirables déjà observés avec chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par l’association telmisartan/hydrochlorothiazide, 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 l’association telmisartan/hydrochlorothiazide, 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 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 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.

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**	
		Telmisartan/hydrochlorothiazide	**Tel a**
Infections et infestations	Sepsis y compris d'évolution fatale		rar
	Bronchite	rare	
	Pharyngite	rare	
	Sinusite	rare	
	Infections des voies respiratoires supérieures		peu
	Infections des voies urinaires		peu
	Cystite		peu
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		peu
	Eosinophilie		rar
	Thrombopénie		rar
	Purpura thrombopénique		
	Anémie aplasique		
	Anémie hémolytique		
	Aplasie médullaire		
	Leucopénie		
	Agranulocytose		
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		rar
	Hypersensibilité		rar
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	peu fréquent	
	Hyperuricémie	rare	
	Hyponatrémie	rare	rar

Hyperkaliémie			peu fréq
Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)			rare
Hypomagnésémie			fré
Hypercalcémie			rar
Alcalose hypochlorémique			trè
Perte d’appétit			fré
Hyperlipidémie			trè
Hyperglycémie			rar
Diabète sucré insuffisamment contrôlé			rar
Affections psychiatriques	Anxiété	peu fréquent	rar
	Dépression	rare	peu
	Insomnie	rare	peu
	Troubles du sommeil	rare	
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	fréquent	
	Syncope	peu fréquent	peu
	Paresthésie	peu fréquent	
	Somnolence		rar
	Céphalée		
Affections oculaires	Troubles de la vision	rare	rar
	Vision floue	rare	
	Glaucome aigu à angle fermé		
	Epanchement choroïdien		
Affections de l’oreille et du labyrinthe	Vertige	peu fréquent	peu
Affections cardiaques	Tachycardie	peu fréquent	rar
	Arythmie	peu fréquent	
	Bradycardie		peu
Affections vasculaires	Hypotension	peu fréquent	peu

Hypotension orthostatique	peu fréquent		peu fréq
Vascularite nécrosante			très
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	peu fréquent	peu
	Détresse respiratoire	rare	
	Pneumonie	rare	
	Œdème pulmonaire	rare	
	Toux		peu
	Pneumopathie interstitielle		très
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)		
Affections gastrointestinales	Diarrhée	peu fréquent	peu
	Sécheresse buccale	peu fréquent	rar
	Flatulence	peu fréquent	peu
	Douleur abdominale	rare	peu
	Constipation	rare	
	Dyspepsie	rare	peu
	Vomissement	rare	peu
	Gastrite	rare	
	Gêne abdominale		rar
	Nausée		
	Pancréatite		
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique	rare[2]	rare
	Ictère		
	Cholestase		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angiœdème (y compris d'évolution fatale)	rare	rare
	Erythème	rare	rare
	Prurit	rare	peu
	Rash	rare	peu
	Hyperhidrose	rare	peu

Urticaire	rare	rare	
Eczéma		rare	
Eruption d’origine médicamenteuse		rare	
Eruption cutanée toxique		rare	
Syndrome de type lupus			
Réactions de photosensibilité			
Nécrolyse épidermique toxique			
Erythème polymorphe			
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	peu fréquent	peu
	Spasmes musculaires (crampes dans les jambes)	peu fréquent	peu
	Myalgie	peu fréquent	peu
	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]	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale		peu
	Insuffisance rénale aiguë		peu
	Glycosurie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	Douleur thoracique	peu fréquent	peu
	Syndrome pseudo-grippal	rare	rare

Douleur	rare		
Asthénie (faiblesse)		peu fréquent	
Fièvre			
Investigations	Elévation de l'uricémie	peu fréquent	rare
	Elévation de la créatinine sanguine	rare	peu
	Elévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK)	rare	rare
	Elévation des enzymes hépatiques	rare	rare
	Baisse du taux d'hémoglobine		rare

[1] Basé sur l'expérience post-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/trouble hépatique

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique/de trouble 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.

Cancer de la peau non mélanome

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

Angio-œdème intestinal

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été rapportés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

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'hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide 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 antiarythmiques.

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 surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée 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.

L’association telmisartan/hydrochlorothiazide 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. Prise quotidiennement, l’association telmisartan/hydrochlorothiazide entraîne 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 directement l’excrétion du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes. L’action diurétique de l’hydrochlorothiazide 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’hydrochlorothiazide 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. Cela est confirmé par les mesures prises au moment de l'effet maximum et immédiatement avant la dose suivante (rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré après l’administration de doses de 40 mg et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés *versus* placebo).

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 clinique

Prévention cardiovasculaire

L'étude 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 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, 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 ($IC_{97,5\ \%}$ [0,93 ; 1,10], p (non infériorité)=0,0019 avec une marge de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité toutes causes confondues 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 prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 ($IC_{97,5\ \%}$ [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.

L'étude TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs des critères d'inclusion similaires à 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 ($IC_{95\ \%}$ [0,81 ; 1,05], p=0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 ($IC_{95\ \%}$ [0,76 ; 1,00],

p=0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, $IC_{95\ \%}$ [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angiœdèmes 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, 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 ; $IC_{95\ \%}$ [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due 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 d'organe cible. 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 d'intérêt 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 du risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires lors des traitements à long terme par l'hydrochlorothiazide.

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 8629 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 (IC à 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (IC à 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 (IC à 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 les spécialités à base de telmisartan/hydrochlorothiazide 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’hydrochlorothiazide 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 l’aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour le comprimé dosé à 40 mg et d’environ 19 % après administration d’une dose de 160 mg. Trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. Cette faible diminution de l’ASC ne devrait toutefois pas réduire l’effet thérapeutique. L’administration répétée de telmisartan n’entraîne pas d’accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide : après administration orale de l’association telmisartan/hydrochlorothiazide à doses fixes, les concentrations plasmatiques maximales d’hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l’hydrochlorothiazide, 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 conjugaison pour former un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l’homme. Après administration d’une dose unique de telmisartan radiomarqué au ^{14}C, 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.

Elimination

Telmisartan : après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué au ^{14}C, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est retrouvée dans les urines. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1500 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 que proportionnelle des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à mesure que les doses augmentent. 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 de l’hypotension orthostatique 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’hydrochlorothiazide 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'hydrochlorothiazide 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'hydrochlorothiazide était augmentée. Chez les patients sans rein fonctionnel, 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? hydrochlorothiazide 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 de l'urémie et de la créatininémie), augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou atténuées 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'hydrochlorothiazide ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux.

Voir la rubrique 4.6 pour les données concernant le potentiel fœtotoxique 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) : 3 ans.
Flacon (PEHD) : 2 ans.
Plaquettes (PVC/PVDC) : 18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et flacon (PEHD) : Ce médicament ne nécessite 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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 274 602 8 9 : 1 comprimé sous plaquette (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 603 4 0 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 604 0 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 605 7 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 606 3 0 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 608 6 9 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 609 2 0 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 274 610 0 2 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)

- 34009 274 611 7 0 : 1 comprimé sous plaquette (PVC/PVDC)
- 34009 274 612 3 1 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 614 6 0 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 615 2 1 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 616 9 9 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 617 5 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 618 1 1 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 619 8 9 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 274 620 6 1 : 1 comprimé en flacon (PEHD)
- 34009 274 621 2 2 : 14 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 622 9 0 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 623 5 1 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 624 1 2 : 56 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 625 8 0 : 60 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 626 4 1 : 84 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 627 0 2 : 90 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 585 202 1 1 : 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium)
- 34009 585 203 8 9 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC)
- 34009 585 204 4 0 : 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.