ANSM - Mis à jour le : 16/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEMERITDUO 5 mg/25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol: 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol)), et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 116,75 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, violet, rond, légèrement biconvexe, marqué d'un «5/25» sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

TEMERITDUO 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

TEMERITDUO 5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

La posologie est d'un comprimé (5 mg/25 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, TEMERITDUO 5 mg/25 mg ne doit pas être utilisé (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisants hépatiques

L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de TEMERITDUO 5 mg/25 mg est contre-indiquée chez ces patients.

Sujets âgés

L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TEMERITDUO 5 mg/25 mg chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament listés dans la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides).
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3ème degrés (non appareillés).
- Bradycardie (fréquence cardiaque 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique 90 mmHg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.
- Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.

- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants listées ci-dessous s'appliquent également à l'association fixe TEMERITDUO 5 mg/25 mg (voir également la rubrique 4.8).

Liées au nébivolol

Les mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi suivantes sont communes aux bêta-bloquants.

Anesthésie générale:

La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêta-bloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires:

Généralement, les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêta-bloquant devra être diminué progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les bêta-bloquants peuvent induire une bradycardie: si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence:

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître;

- chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif;

- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal, en raison de la vasoconstriction des coronaires due à la potentialisation de l'effet alpha-bloquant: les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises;

L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.5).

Métaboliques/endocriniennes:

Le nébivolol n'affecte pas les taux de glucose chez les patients diabétiques. Cependant il faut prêter attention chez les patients diabétiques, car le nébivolol peut cacher certains symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations). Les bêta-bloquants pourraient augmenter

ultérieurement le risque d'une hypoglycémie grave, quand ils sont utilisés en concomitance avec les sulfonylurées. Les patients diabétiques doivent être informés qu'ils doivent suivre attentivement leurs taux de glucose dans le sang (voir rubrique 4.5).

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Respiratoires:

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres:

L'administration de bêta-bloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.

Les bêta-bloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale:

Le bénéfice d'un traitement par un diurétique thiazidique ne peut être obtenu que si la fonction rénale n'est pas altérée. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'azotémie. Les effets cumulatifs de cette substance peuvent apparaitre chez les patients insuffisants rénaux. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, dont le marqueur est l'augmentation de l'azote non protéique, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique.

Effets métaboliques ou endocriniens:

Le traitement par des dérivés thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut être nécessaire (voir rubrique 4.5). Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par dérivé thiazidique peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre hydro-électrolytique:

Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, 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 ou vomissements.

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 de manière concomitante par corticostéroïdes ou l'ACTH (voir rubrique 4.5). Les

patients ayant un syndrome du QT long, congénital ou iatrogénique, sont particulièrement à risque élevé en cas d'hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glucosides digitaliques et le risque d'arythmies cardiaques. Chez les patients à risque d'hypokaliémie une surveillance de la kaliémie devra être effectuée plus régulièrement, dès la première semaine de traitement.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des œdèmes en période de chaleur. L'hypochlorémie est en général légère et ne nécessite habituellement aucun traitement.

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 peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Lupus érythémateux:

Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors du traitement par diurétiques thiazidiques.

Test antidopage:

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Autres précautions:

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Rarement, des réactions de photosensibilisation ont été rapportées lors du traitement par diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être interrompu. Si la reprise du traitement s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des lampes à UVA.

Iode liée aux protéines:

Les dérivés thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode liée aux protéines, sans signe de trouble de la fonction thyroïdienne.

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'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. 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).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé:

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution aiguë de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent typiquement dans les heures ou les semaines qui suivent la prise du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement principal consiste à arrêter la prise médicamenteuse aussi vite que possible. Il peut être nécessaire d'envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux urgents si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergies aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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'oedème 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, TEMERITDUO 5 mg/25 mg, comprimé pelliculé 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.

Liées à l'association nébivolol/hydrochlorothiazide

En plus des mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi liées à chacun des composants, la précaution suivante s'applique également au TEMERITDUO 5 mg/25 mg:

Intolérance au lactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose et du lactose:

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Interactions pharmacodynamiques:

Interactions liées au nébivolol

Les interactions suivantes sont communes aux bêta-bloquants:

Associations déconseillées

+ Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone)

Potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (voir rubrique 4.4).

+ **Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem**

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

+ Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine)

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Il existe un risque accru d'« hypertension rebond » en cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-arythmiques de classe III (amiodarone)

Potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

+ Anesthésiques volatiles halogénés

L'administration concomitante de bêta-bloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). Il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par TEMERITDUO 5 mg/25 mg.

+ Insuline et antidiabétiques oraux

Bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, son utilisation concomitante peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (palpitations, tachycardie). L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

+ Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique)

L'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

Associations à prendre en compte

+ Digitaliques

L'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.

+ Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine)

L'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

+ Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines)

L'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêta-bloquants (effet additif).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.

+ Agents sympathomimétiques

L'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations déconseillées

+ Lithium

La clairance rénale du lithium étant réduite par les dérivés thiazidiques, le risque de toxicité d'un traitement concomitant au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'association de TEMERITDUO 5 mg/25 mg et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

+ Médicaments modifiant la kaliémie

La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokalémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.

+ Sels de calcium

En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

+ Glucosides digitaliques

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les dérivés thiazidiques favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

+ Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de TEMERITDUO 5 mg/25 mg à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (tels que digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains anti-arythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires):

- 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 médicaments (par exemple: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

+ Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)

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

+ Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline)

Un traitement par dérivé thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. 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.

+ Bêta-bloquants et diazoxide

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

+ Amines vasopressives (par exemple noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

+ Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (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 ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un dérivé thiazidique peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

+ Amantadine

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

+ Salicylés

L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.

+ Ciclosporine

Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation liée à la prise d'un diurétique, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lorsque ces produits de contraste iodés sont utilisés à fortes doses. Les patients devront être réhydratés avant l'administration de ces produits.

Interactions liées au nébivolol et à l'hydrochlorothiazide

Associations à prendre en compte

+ Autres agents antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur de TEMERITDUO 5 mg/25 mg peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante avec d'autres antihypertenseurs.

+ Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, narcotiques et alcool

Majoration possible de l'effet hypotenseur et/ou de l'hypotension orthostatique lors de l'utilisation concomitante avec TEMERITDUO 5 mg/25 mg.

Interactions pharmacocinétiques:

Interactions liées au nébivolol

+ Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'évènements indésirables.

+ La co-administration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques de nébivolol sans modifier l'effet clinique. La co-administration de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. La co-prescription de nébivolol et d'anti-acide est possible sous réserve que TEMERITDUO 5 mg/25 mg soit administré pendant le repas et l'anti-acide entre les repas.

+ L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

+ L'absorption de l'hydrochlorothiazide peut être diminuée en présence de résines échangeuses anioniques (telles que les résines de cholestyramine et de colestipol).

+ Agents cytotoxiques

L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'agents cytotoxiques (tels que le cyclophosphamide, le fluorouracile ou le méthotrexate) peut potentialiser leurs effets myélosuppressifs (avec en particulier une granulocytopénie).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de TEMERITDUO 5 mg/25 mg chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent pas de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Nébivolol

Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Toutefois, le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s’avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance

fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide 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'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 de la volémie et de l'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 les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

L'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites, passent dans le lait maternel en quantité variable. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de TEMERITDUO 5 mg/25 mg au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Si TEMERITDUO 5 mg/25 mg est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés séparément pour chacune des substances actives.

Nébivolol

Les effets indésirables rapportés après administration de nébivolol seul, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent dans le tableau ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence :

Classification par systèmes-organes	Fréquent (? 1/100 et 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 et ? 1/100)	Très rare (? 1/10000)	Non connu
Affections du système immunitaire				Œdème angioneurotiqu hypersensibilité

Affections psychiatriques		Cauchemars, dépression		
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements, paresthésie		Syncope	
Affections oculaires		Altération de la vision		
Affections cardiaques		Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire		
Affections vasculaires		Hypotension, augmentation d'une claudication intermittente		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, diarrhée	Dyspepsie, flatulence, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash érythémateux	Aggravation d'un psoriasis	Urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, œdème			

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêta-bloquants: hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables décrits avec l'hydrochlorothiazide seul incluent:

- tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

  Fréquence indéteminée : cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).

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),

- affections du système sanguin et lymphatique: leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplastique, anémie hémolytique, insuffisance médullaire,

- affections du système immunitaire: réaction anaphylactique,

- troubles du métabolisme et de la nutrition: anorexie, déshydratation, crises de gouttes, diabète sucré, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibres hydro-électrolytiques (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie,

- affections psychiatriques: apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, troubles de l'humeur, troubles du sommeil,

- affections du système nerveux: convulsions, diminution de la conscience, coma, maux de tête, étourdissements, paresthésie, parésie,

- affections oculaires:

Fréquence indéterminée : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé.

Xanthopsie, vision trouble, (aggravation d'une) myopie, diminution des sécrétions lacrymales,

- affections auditives et du labyrinthe: vertiges,

- affections cardiaques: arythmies, palpitations,

- affections vasculaires: hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc,

- affections respiratoires, thoracique et médiastinales: détresse respiratoire, pneumonie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire,

- Fréquence très rare : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

- affections gastro-intestinales: sensation de bouche sèche, nausée, vomissements, irritation gastrique, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialite, pancréatite,

- affections hépatobiliaires: ictère cholestatique, cholécystite,

- affections cutanées et du tissu sous-cutané: prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, lupus érythémateux, angéite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique,

- affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs: spasmes musculaires, myalgies,

- affections rénales et urinaires: insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, glycosurie,

- affections du système reproductif et des seins: dysfonction érectile,

- troubles généraux et anomalies au site d'administration: asthénie, pyrexie, fatigue, sensation de soif,

- investigations: modification de l'ECG, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides.

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

Symptômes

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par nébivolol. Les symptômes de surdosage avec les bêta-bloquants sont: bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Les signes et symptômes les plus fréquents de surdosage par l'hydrochlorothiazide sont une perte en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation liée à une diurèse importante. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage par l'hydrochlorothiazide sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une prise concomitante de digitaliques ou de certains antiarythmiques.

Traitement

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs. La glycémie sera mesurée. Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés.

L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire.

La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines. Les perturbations électrolytiques devront être corrigées.

L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra

être envisagée à raison de 50-100 µg/kg. Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie - si nécessaire - par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Béta-bloquant sélectifs et diurétiques, code ATC : C07BB12.

TEMERITDUO 5 mg/25 mg est un médicament associant un antagoniste sélectif des récepteurs bêta 1, le nébivolol, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'effet antihypertenseur additif résultant de l'association de ces 2 principes actifs se traduit par une réduction de la pression artérielle supérieure à celle observée avec l'un ou l'autre des principes actifs utilisés seuls.

Nébivolol

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine 2 activités pharmacologiques:

C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta 1: cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d),

Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.

Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta 1, n'a pas été complètement établie.

Chez les hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acetylcholine (Ach) médié par le NO qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

Les données expérimentales obtenues in vitro et in vivo chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Les données expérimentales obtenues in vitro et in vivo chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.

Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

Hydrochlorothiazide

L’hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les dérivés thiazidiques modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de

potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration simultanée de nébivolol et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

Nébivolol

Absorption

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12% chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les 2 phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4. Du fait des variations inter-individuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique de Temeritduo doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Distribution

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Métabolisation

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation, avec de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6.

Élimination

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents. Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés.

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75%). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture.

L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution

L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-cérébrale.

Métabolisation

L'hydrochlorothiazide est très faiblement métabolisé. Il est essentiellement éliminé par le rein sous forme inchangée.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé par voie rénale. Plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide est retrouvé sous forme inchangée dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme avec l'association de nébivolol et d'hydrochlorothiazide. Ces données sont basées sur les études pharmacologiques de tolérance, les études de toxicité après administration répétée, les études de génotoxicité et de potentiel carcinogénique sur chacun des principes actifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu

Polysorbate 80 (E433), hypromellose (E464), lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460(i)), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage

Hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460(i)), macrogol 40 stéarate de type I (E431), dioxyde de titane (E171), carmins (laque aluminique d'acide carminique, E120).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PP/COC/PP/Aluminium).

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 90 comprimés pelliculés.

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

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

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

- 34009 393 978 1 8: 30 comprimés sous plaquettes (PP/COC/PP/Aluminium).
- 34009 393 979 8 6: 90 comprimés sous plaquettes (PP/COC/PP/Aluminium).

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.