

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg comprimés
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg comprimés
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 40 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Un comprimé contient 80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Un comprimé contient 80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,441 mg de sodium.
Chaque comprimé contient jusqu'à 0,882 mg de sodium.
Chaque comprimé contient jusqu'à 0,882 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés de Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg sont des comprimés blancs ou presque blancs, d'une taille de 6,55 x 13,6 mm, ovales et biconvexes, munis des lettres « TH » d'un côté.
Les comprimés de Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg sont des comprimés blancs ou presque blancs, d'une taille de 9,0 x 17,0 mm, en forme de gélule, munis des lettres « TH 12,5 » des deux côtés.
Les comprimés de Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg sont des comprimés blancs ou presque blancs, d'une taille de 9,0 x 17,0 mm, ovales et biconvexes, munis des lettres « TH » d'un côté et « 25 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes Telmisartan Plus HCT EG (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.

L'association à doses fixes Telmisartan Plus HCT EG (80 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.

L'association à doses fixes Telmisartan Plus HCT EG (80 mg de telmisartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan/12,5 mg

d'hydrochlorothiazide) ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Telmisartan Plus HCT EG 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.

40 mg/12,5 mg:

Telmisartan Plus HCT EG 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 telmisartan 40 mg

80 mg/12,5 mg:

Telmisartan Plus HCT EG 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 telmisartan 80 mg

80 mg/25 mg

Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg ou aux patients antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Telmisartan Plus HCT EG est aussi disponible en dosages de 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en une prise. Telmisartan Plus HCT EG n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. 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 et de Telmisartan Plus HCT EG chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés de Telmisartan Plus HCT EG sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, 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 (car l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- Deuxième et troisième 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).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

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

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Telmisartan Plus HCT EG ne doit pas être administré 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.

De plus, Telmisartan Plus HCT EG doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car 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 Plus HCT EG chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Telmisartan Plus HCT EG ne doit pas être utilisé 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 Plus HCT EG 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 azotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

Hypovolémie intravasculaire

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 doivent être corrigés avant toute administration de Telmisartan Plus HCT EG.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

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). Le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

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

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Dès lors, l'utilisation de Telmisartan Plus HCT EG n'est pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

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 a été associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans Telmisartan Plus HCT EG, 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 d'un déséquilibre hydrique ou électrolytique 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, un traitement concomitant par telmisartan peut réduire une hypokaliémie induite par diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (voir rubrique 4.5).

- Hyperkaliémie

Inversement, l'activité antagoniste du telmisartan dans Telmisartan Plus HCT EG sur les récepteurs (AT₁) de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous l'association 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 Plus HCT EG 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).

- Hyponatrémie et alcalose hypochlorémique

Aucune donnée n'indique que Telmisartan Plus HCT EG puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent d'habitude 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 ainsi entraîner une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes du récepteur 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 angioedème intestinal est diagnostiqué, le telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Différences ethniques

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

Autres

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

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 systémiques 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.

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

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

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'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).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Telmisartan Plus HCT EG 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.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. 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 Telmisartan Plus HCT EG 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 (p. ex. autres diurétiques hypokaliémians, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, 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. Ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (p. ex. inhibiteurs de l'ECA, 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, par conséquent, est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de Telmisartan Plus HCT EG à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (p. ex. glycosides digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes:

- Antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres produits (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparflaxacine, terfénaire, vincamine IV).

Glycosides digitaliques

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

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49%) et minimale (20%) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement et 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 rénineangiotensine-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: risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Colestyramine et résines chélatrices

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (c.à.d. l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non sélectifs) peuvent diminuer les effets diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques ainsi que l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (p. ex. les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

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

Amines vasopressives (p. ex. noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Myorelaxants squelettiques non dépolarisants (p. ex. tubocurarine)

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

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (p. ex. probénécid, 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 dosages de probénécid et sulfinpyrazone peut se révéler nécessaire. L'administration concomitante de dérivés thiazidiques peut accroître l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Sels de calcium

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en raison de la diminution de 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 posologie 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 (p. ex. atropine, bipéridène) 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 (p ex. cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, on peut s'attendre à ce que les médicaments suivants potentialisent les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan: le baclofène et l'amifostine.

De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Telmisartan Plus HCT EG chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux inhibiteurs de l'ECA au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII, cependant un risque similaire à celui des inhibiteurs de l'ECA pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement continu par ARAII ne soit considéré comme essentiel, le traitement chez les patientes envisageant une grossesse doit être remplacé par un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par ARAII doivent être étroitement surveillés sur le plan de l'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 animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la

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

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Telmisartan Plus HCT EG au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée et il est préférable d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à fortes doses, provoquant une diurèse intense, peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Telmisartan Plus HCT EG pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Telmisartan Plus HCT EG est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

Fertilité

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 Plus HCT EG peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de Telmisartan Plus HCT EG.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sensation vertigineuse. Des angio-œdèmes graves peuvent survenir à une fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

40 mg/12,5 mg:

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'association telmisartan/hydrochlorothiazide a été comparable à celle rapportée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1 471 patients randomisés pour être 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 relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

80 mg/12,5 mg:

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec l'association telmisartan/hydrochlorothiazide a été comparable à celle rapportée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1 471 patients randomisés pour être 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 relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

80 mg/25 mg:

L'incidence globale et le modèle des effets indésirables rapportés avec l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/12,5 mg. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose et les effets indésirables et aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours de tous les essais cliniques et survenus plus fréquemment ($p \leq 0,05$) sous l'association telmisartan et hydrochlorothiazide que sous placebo sont présentés ci-dessous

selon la classification des systèmes d'organes. Les effets indésirables déjà observés pour chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par Telmisartan Plus HCT EG, même s'ils n'ont pas été observés au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations

Rare: Bronchite, pharyngite, sinusite

Affections du système immunitaire

Rare: Exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: Hypokaliémie

Rare: Hyperuricémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent: Anxiété

Rare: Dépression

Affections du système nerveux

Fréquent: Sensations vertigineuses

Peu fréquent: Syncopes, paresthésie

Rare: Insomnie, troubles du sommeil

Affections oculaires

Rare: Troubles de la vision, vision floue

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: Vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent: Tachycardie, arythmies

Affections vasculaires

Peu fréquent: Hypotension, hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Dyspnée

Rare: Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: Diarrhée, sécheresse buccale, flatulence

Rare: Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, vomissements, gastrite

Affections hépatobiliaires

Rare: Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique²

Affections de la peau et des tissu sous-cutanés

Rare: Angio-œdème (d'évolution fatale possible), érythème, prurit, rash, hyperhidrose, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: Douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgie

Rare: Arthralgie, crampes musculaires, douleurs dans les membres

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: Dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: Douleurs thoraciques

Rare: Syndrome pseudo-grippal, douleurs

Investigations

Peu fréquent: Augmentation de l'uricémie

Rare: élévation du taux de créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine, élévation des enzymes hépatiques

¹: Basé sur l'expérience après commercialisation

²: Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « *Description des effets indésirables sélectionnés* »

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables rapportés pour chacune des substances actives peuvent potentiellement survenir au cours de traitements par Telmisartan Plus HCT EG, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques.

Telmisartan

Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par telmisartan et placebo.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec le telmisartan (41,4%) a généralement été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9%). Les effets indésirables suivants ont été accumulés lors de tous les essais cliniques menés chez des patients traités par telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans ou plus présentant un risque élevé d'évènements cardiovasculaires.

Infections et infestations

Peu fréquent: Infection de l'appareil respiratoire haute, infection des voies urinaires incluant des cystites

Rare: Sepsis y compris d'évolution fatale³

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Anémie

Rare: Eosinophilie, thrombocytopenie

Affections du système immunitaire

Rare: Hypersensibilité, réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: Hyperkaliémie

Rare: Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections du système nerveux

Rare: Somnolence

Affections cardiaques

Peu fréquent: Bradycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Toux

Très rare: Pneumopathie interstitielle³

Affections gastro-intestinales

Rare: Troubles gastriques

Affections de la peau et des tissu sous-cutané

Rare: Eczéma, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare: Arthrose, douleur tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: Asthénie

Investigations

Rare: Baisse du taux d'hémoglobine

³: Pour plus de détails, voir la sous-rubrique « *Description des effets indésirables sélectionnés* »

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide peut induire ou aggraver une hypovolémie pouvant entraîner un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables de fréquence indéterminée, rapportés lors de l'utilisation d'hydrochlorothiazide sont les suivants:

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

Fréquence indéterminée: Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Infections et infestations

Fréquence indéterminée: Sialadénite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: Thrombocytopénie (parfois avec purpura)

Fréquence indéterminée: Anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, agranulocytose

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: Réactions anaphylactiques, hypersensibilité

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée: Diabète sucré insuffisamment contrôlé

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Hypomagnésémie

Rare: Hypercalcémie

Très rare: Alcalose hypochlorémique

Fréquence indéterminée: Anorexie, perte d'appétit, déséquilibre électrolytique, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypovolémie

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée: Agitation

Affections du système nerveux

Rare: Céphalée

Fréquence indéterminée: Etourdissements

Affections oculaires

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

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée: Vascularite nécrosante

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Nausées

Fréquence indéterminée: Pancréatite, troubles gastriques

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée: Ictère hépatique, ictère cholestatique

Affections de la peau et des tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée: Syndrome de type lupus érythémateux, réactions de photosensibilité, vascularite cutanée, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée: Faiblesse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale, glycosurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée: Pyrexie

Investigations

Fréquence indéterminée: Augmentation des triglycérides

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique

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

Sepsis

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle liée 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 cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés 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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 est associé à 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 glycoside digitalique ou de certains antiarythmiques.

Traitement

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou

un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC C09DA07.

Telmisartan Plus HCT EG 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 donc une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, Telmisartan Plus HCT EG 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. Le telmisartan 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 telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Une dose de 80 mg de telmisartan administrée à des volontaires sains inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures et reste mesurable 48 heures après la prise.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'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.

Efficacité et sécurité cliniques

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 et persiste pendant un traitement au long cours. Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste constamment au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les 4 dernières heures qui précèdent la prise suivante. Les mesurages effectués au moment de l'effet maximal et immédiatement avant la dose suivante (le rapport vallée/pic étant régulièrement supérieur à 80%, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo) le confirme.

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).

80 mg/25 mg:

Lors d'un essai clinique contrôlé mené en double insu (évaluation de l'efficacité) chez 687 patients n'ayant pas répondu à l'association 80 mg/12,5 mg, l'association 80 mg/25 mg a exercé une diminution supplémentaire de 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) de la pression artérielle par rapport à la poursuite du traitement par l'association 80 mg/12,5 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale). Un essai de suivi avec l'association 80 mg/25 mg a montré un effet hypotenseur supplémentaire (résultant en une diminution globale de 11,5/9,9 mm Hg de la PAS et de la PAD).

L'analyse regroupée de deux études cliniques similaires de 8 semaines, menées en double insu et contrôlées contre placebo, comparativement à l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (évaluation de l'efficacité chez 2121 patients) a montré un effet hypotenseur significativement supérieur de 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) en faveur de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale).

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

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

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements 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 95% [0,93; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019

par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6% et de 11,8% chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (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.

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

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

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

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée pour le telmisartan par rapport au placebo, 0,70% versus 0,49% [RR 1,43 (Intervalle de confiance 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 (Intervalle de confiance 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 des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé

une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

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

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

Population pédiatrique

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

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 $\geq 50\ 000$ 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 concomitante de l'hydrochlorothiazide et du telmisartan ne semble pas modifier 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 était respectivement de 42 et 58%. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6% pour un comprimé de 40

mg et d'environ 19% pour une dose de 160 mg. A partir de la 3^{ème} heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. On ne s'attend pas à ce que la faible diminution de l'ASC provoque une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide: Après administration orale de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide, 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 était d'environ 60%.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (>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 une liaison tissulaire additionnelle.

L'hydrochlorothiazide est lié à 68% aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif. Le glucuronide de la substance principale est le seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan radiomarqué au ¹⁴C, le glucuronide représente environ 11% de la radioactivité mesurée au niveau du plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas au métabolisme du telmisartan.

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

Élimination

Telmisartan: Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué au ¹⁴C, la majeure partie de la dose administrée (> 97%) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minimale était éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1 500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.

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

Linéarité/non-linéarité

Telmisartan: La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg avec une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) pour des doses croissantes. L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Populations particulières

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan chez les sujets âgés ne diffère pas de celle des personnes de moins de 65 ans.

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 augmentation significative de la réduction de la pression artérielle ou de l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en

évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide plus élevées que chez l'homme a été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale n'intervient pas dans la clairance du telmisartan. D'après l'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, valeur moyenne 50 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémodialyse. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude typique 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 anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.

Insuffisance hépatique

Les études de pharmacocinétique menées chez les patients présentant une insuffisance hépatique 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 précliniques

40 mg/12,5 mg

Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan et 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 toxicologiques observés s'avèrent ne pas avoir d'implication en thérapeutique humaine.

80 mg/12,5 mg

Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan et 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 toxicologiques observés s'avèrent ne pas avoir d'implication en thérapeutique humaine.

80 mg/25 mg:

Aucune étude préclinique complémentaire n'a été réalisée avec l'association à dose fixe 80 mg/25 mg. Au cours des études précliniques de sécurité précédemment réalisées avec l'association telmisartan et 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 toxicologiques observés s'avèrent ne pas avoir d'implication en thérapeutique humaine.

Les effets trouvés au niveau de la toxicologie également bien connus des études précliniques réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II sont les suivants: une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou améliorées 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 tératogène n'a été clairement démontré, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucune activité mutagène, ni clastogène pertinente n'a été mise en évidence pour le telmisartan lors des études *in vitro*, et aucun effet carcinogène 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. Toutefois, l'expérience importante avec l'hydrochlorothiazide chez l'homme n'a pas mis en évidence un lien entre son utilisation et une augmentation des néoplasies.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium (E470b)
Hydroxyde de potassium
Méglumine
Povidone
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Cellulose microcristalline
Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour les plaquettes en Al/Al et le pilulier en PEHD:
2 ans.

Pour la plaquette en Al/PVDC Tristar:
1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes en Al/Al et le pilulier en PEHD:
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour la plaquette en Al/PVDC Tristar:
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Al/Al, plaquette en Al/PVDC Tristar et pilulier en PEHD muni d'un bouchon en PEBD et d'un dessiccateur en PEHD rempli d'un gel de silice.

Pilulier: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 et 196 comprimés

Plaquette: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182 et 196 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg comprimés (plaquette Al/Al) : BE445911
Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg comprimés (plaquette Al/PVDC Tristar): BE445920
Telmisartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg comprimés (pilulier): BE445937
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg comprimés (plaquette Al/Al): BE445946
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg comprimés (plaquette Al/PVDC Trist.): BE445955
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/12,5 mg comprimés (pilulier): BE445964
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg comprimés (plaquette Al/Al): BE445991
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg comprimés (plaquette Al/PVDC Trist.): BE446000
Telmisartan Plus HCT EG 80 mg/25 mg comprimés (pilulier): BE446017

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

Date de première autorisation: 19 décembre 2013
Date de dernier renouvellement: 19 avril 2018

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025
Date d'approbation du texte: 02/2025