MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]ACH-TELMISARTAN HCTZ

Comprimés de telmisartan/hydrochlorothiazide

80/12,5 mg et 80/25 mg

Antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II/Diurétique

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date de révision :
le 22 janvier 2021

Numéro de contrôle de la présentation : **243880**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 29
SURDOSAGE 30

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 37
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 37

PARTIE II :RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 39
ÉTUDES CLINIQUES 41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 47
TOXICOLOGIE 48
RÉFÉRENCES 51

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 52

[Pr]ACH-Telmisartan HCTZ

Comprimés de
telmisartan/hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 80/12,5 mg et 80/25 mg	amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxyde de sodium, lactose monohydraté, méglumine, mannitol, oxyde de fer jaune (pour le comprimé à 80/ 25 mg seulement, oxyde de fer rouge (pour le comprimé à 80/12,5 mg seulement), povidone et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan à 80 mg/hydrochlorothiazide à 12,5 mg) est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients dont le traitement d'association est considéré comme étant approprié.

ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan à 80 mg/hydrochlorothiazide à 25 mg) est indiqué dans:

- le traitement des patients dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée au moyen d' ACH-TELMISARTAN HCTZ à 80/12,5 mg ou des patients dont la tension artérielle a déjà été stabilisée auparavant au moyen du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Ces associations à dose fixe ne sont pas indiquées comme traitement initial (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans) :
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Toutefois, une sensibilité supérieure chez certains patients plus âgés ne peut être négligée.

Enfants (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de comprimés de telmisartan/hydrochlorothiazide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 ou 2 ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2) recevant un traitement concomitant par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) -y compris le composant telmisartan d'ACH-TELMISARTAN HCTZ - et par médicaments à base d'aliskiren (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cardiovasculaire**, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA), et **Rénal,** et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren).
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT
- chez les femmes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Femmes enceintes).
- chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Femmes qui allaitent);. -
- chez les patients souffrant d'anurie, en raison de l'hydrochlorothiazide;
- chez les patients présentant le trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose
  - Mannitol : Les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ contiennent 319.2 mg de mannitol par dose quotidienne maximale recommandée;
- chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, ex., galactosémie, déficit en Lapp lactase ou malabsorption du glucose-galactose
  - Lactose : les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ à 80 mg/12,5 mg contiennent 145.68 mg de lactose monohydraté et les comprimés à 80/25 mg contiennent 132.68 mg de lactose monohydraté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Durant la grossesse, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT_1) peut entraîner des lésions au fœtus ou même causer sa mort. En cas de grossesse, l'administration d'ACH-TELMISARTAN HCTZ devrait être interrompue dès que possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Généralités

Un cas rare mais mortel d'œdème de Quincke est survenu chez un patient ayant reçu du telmisartan, un des ingrédients actifs d'ACH-TELMISARTAN HCTZ, pendant environ 6 mois. Le rapport d'autopsie décrivait des signes d'œdème de la muqueuse laryngée, accompagnés d'une insuffisance terminale respiratoire et circulatoire. Ce cas est survenu parmi environ 5,2 millions de patients-années d'exposition au telmisartan par année.

Si des signes de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte se manifestent, il faut interrompre la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ immédiatement, et le patient doit recevoir les soins médicaux appropriés et être surveillé de près jusqu'à ce que l'enflure disparaisse. Dans les cas où l'œdème touche uniquement le visage et les lèvres, l'enflure se résorbe habituellement sans traitement, bien que l'administration d'antihistaminiques puisse être utile pour soulager les symptômes. Dans les cas d'œdème de la langue, de la glotte ou du larynx, qui pourrait causer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (comprenant, sans y être limité, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL de solution d'épinéphrine à 1:1000) devrait être instauré sans tarder (voir EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit).

Les patients ayant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou ayant déjà présenté un œdème de Quincke avec la prise d'ARA ne devraient pas recevoir de traitement par ACH-TELMISARTAN HCTZ (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques - Toutes les études cliniques, Appareil immunitaire, Inconnues : œdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit).

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome [carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde de la peau] suivant un traitement par hydrochlorothiazide a été signalé dans quelques études épidémiologiques. Le risque peut être plus élevé à l'utilisation cumulative croissante (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide peut être un mécanisme d'action possible du cancer de la peau autre que le mélanome (voir TOXICOLOGIE, Carcinogénicité – Hydrochlorothiazide).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. Ils doivent être avisés de surveiller régulièrement leur peau dans le but de déceler toute nouvelle lésion, ainsi que tout changement aux lésions préexistantes, et de signaler sans tarder toute lésion cutanée d'apparence suspecte. Les patients doivent également être avisés de limiter leur exposition à la lumière du soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et de recourir à une protection adéquate (p. ex., écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, port de vêtements et d'un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à des rayons UV afin de minimiser le risque de cancer de la peau.

Des traitements autres que l'hydrochlorothiazide peuvent être considérés pour les patients qui courent un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex., teint pâle, antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Cardiovasculaire

Hypotension

L'instauration du traitement par telmisartan peut provoquer une hypotension symptomatique chez les patients présentant une déplétion du volume causée par un traitement diurétique, une restriction de l'apport en sel, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Ces états, en particulier la déplétion du volume et/ou la déplétion sodique, devraient être rectifiés avant l'administration du telmisartan. Chez ces patients, en raison de la chute possible de la tension artérielle, le traitement par telmisartan devrait être instauré sous supervision étroite d'un médecin. Les mêmes considérations s'imposent pour les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, et pour ceux pouvant subir un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral par suite d'une chute excessive de la tension artérielle.

Sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale, myocardiopathie hypertrophique obstructive :
Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière devrait être portée aux patients présentant une sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale ou une myocardiopathie hypertrophique obstructive. Chez ces patients, une diminution de l'irrigation sanguine coronarienne pourrait survenir en raison d'un débit cardiaque limité par une obstruction vasculaire fixe.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)
Il a été démontré que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le composant telmisartan d'ACH-TELMISARTAN HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2). Par conséquent, l'utilisation d'ACH-TELMISARTAN HCTZ en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le composant telmisartan d' ACH-TELMISARTAN HCTZ, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Système endocrinien et métabolisme

Déséquilibres électrolytiques et métaboliques

Telmisartan et hydrochlorothiazide
Des études contrôlées menées avec l'association de telmisartan (80 mg) et d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) n'ont signalé aucun cas d'hyperkaliémie. Une hypokaliémie a été signalée chez 1,4 % des patients ayant reçu l'association, mais n'a entraîné aucune interruption du traitement. L'absence de changements significatifs des concentrations de potassium sérique peut s'expliquer par les mécanismes d'action opposés du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide sur l'élimination du potassium par les reins.

L'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'entremise d'un

traitement d'appoint peut entraîner une incidence plus élevée d'hyperkaliémie chez les patients dont la tension artérielle est maîtrisée.

Hydrochlorothiazide
Durant l'administration d'un diurétique thiazidique, des déterminations périodiques des électrolytes sériques devraient être effectuées à des intervalles appropriés pour détecter des déséquilibres électrolytiques possibles. Tous les patients recevant un traitement thiazidique devraient faire l'objet d'une surveillance dans le but de détecter tout signe clinique de déséquilibre hydrique ou électrolytique, en particulier l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'alcalose hypochlorémique. Les déterminations des électrolytes sériques et urinaires sont particulièrement importantes si le patient présente des vomissements graves ou reçoit des liquides par voie parentérale.

Une hypokaliémie peut se manifester surtout en présence de diurèse abondante, de cirrhose grave ou après un traitement prolongé. Une interférence au niveau de l'apport adéquat d'électrolytes par voie orale peut également favoriser l'hypokaliémie. Cette dernière peut entraîner une arythmie cardiaque et peut également sensibiliser ou aggraver la réponse du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex., augmentation de l'irritabilité ventriculaire).

Bien que les déficits en chlorure soient généralement bénins et ne nécessitent pas de traitement spécial, sauf dans des cas exceptionnels (maladie hépatique ou rénale), une thérapie de remplacement du chlorure pourrait être nécessaire dans le traitement de l'alcalose métabolique.

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez des patients souffrant d'œdème en période de chaleur; un traitement adéquat consiste en une restriction hydrique plutôt qu'en une administration de sel, sauf dans des cas exceptionnels où l'hyponatrémie risque de mettre la vie du patient en danger. En cas de déplétion sodée réelle, le traitement de choix consiste à remplacer le sel perdu.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'élimination du calcium, ce qui peut causer une légère élévation intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut également être mise en évidence par une hyperparathyroïdie. En cas d'hypercalcémie significative, la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ devrait être interrompue et une évaluation de la fonction parathyroïdienne devrait être effectuée.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'élimination urinaire du magnésium, ce qui peut causer une hypomagnésémie.

Certains patients recevant un traitement thiazidique peuvent présenter une hyperuricémie et une crise aiguë de goutte.

Les besoins en insuline des patients diabétiques peuvent changer et un diabète sucré latent peut devenir évident durant l'administration d'un diurétique thiazidique.

Une augmentation des taux de cholestérol et des triglycérides a été associée à la prise d'un diurétique thiazidique.

Les thiazides peuvent diminuer les concentrations sériques d'iode protidique sans signes de trouble thyroïdien.

Fertilité
Aucune étude n'a été effectuée sur la fertilité chez les humains (voir Partie II : TOXICOLOGIE, Reproduction).

Hépatique
Atteinte hépatique
Puisque la majeure partie du telmisartan est éliminée par la bile, la clairance du telmisartan sera réduite chez les patients souffrant de cholostase, de troubles obstructifs des voies biliaires ou d'insuffisance hépatique, ce qui peut augmenter l'exposition systémique. ACH-TELMISARTAN HCTZ devrait donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Une réduction de la dose du telmisartan devrait être considérée; on devra dans ce cas utiliser les comprimés séparés de chaque composant.

La prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandée chez les patients présentant une atteinte hépatique grave. Les thiazides devraient être utilisés avec précaution chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique ou une maladie hépatique en évolution, puisque de légers changements du bilan hydrique et de l'équilibre électrolytique pourraient entraîner un coma hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Neurologique
Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines
Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les personnes devant conduire des véhicules ou faire fonctionner des machines devraient tenir compte que la prise d'antihypertenseurs peut parfois occasionner des étourdissements ou de la somnolence.

Immunitaire
Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité au composant hydrochlorothiazide d'ACH-TELMISARTAN HCTZ peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Lupus érythémateux aigu disséminé
Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner l'exacerbation ou la stimulation du lupus érythémateux aigu disséminé.

Rénal
Atteinte rénale
Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale dans un seul rein ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., utilisation concomitante d'un ARA et d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'inhibiteur direct de la rénine aliskiren) et l'administration d'agents inhibant ce système ont été associées à une oligurie, une urémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou un décès. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante de diurétiques peut augmenter davantage ce risque. Une évaluation appropriée de la fonction rénale doit être effectuée avant la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ.

Lors d'études sur l'administration d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales, des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été observées. Bien qu'il n'y ait pas d'expérience prolongée avec le telmisartan chez ces patients, un effet semblable à celui observé avec les inhibiteurs de l'ECA devrait être prévu.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandée chez les patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine de ≤ 30 mL/min.).

Les diurétiques thiazidiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients ayant une atteinte rénale.

Aucune étude n'a été menée sur la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ chez des patients ayant récemment reçu une greffe rénale.

L'utilisation d'ARA - y compris le composant telmisartan d'ACH-TELMISARTAN HCTZ - ou d'IECA en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (TFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren).

Urémie
Le composant hydrochlorothiazide d'ACH-TELMISARTAN HCTZ peut accélérer l'apparition d'urémie ou aggraver cette affection. Les patients ayant une atteinte rénale peuvent présenter des effets cumulatifs du médicament puisque la principale voie d'excrétion du médicament est l'urine.

Si on observe l'aggravation de l'urémie et de l'oligurie durant le traitement d'une maladie rénale évolutive grave, l'administration du diurétique devrait être interrompue.

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire
L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë passagère et un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution soudaine et marquée de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, survenant habituellement dans les heures ou la semaine suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut causer une perte permanente de la vue. Le traitement principal consiste d'abord à interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide dès que possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire demeure non maîtrisée. Les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Peau
Photosensibilité
Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. En

cas de réactions de photosensibilité pendant un traitement à base d'hydrochlorothiazide, ce traitement doit être interrompu.

Populations particulières

Femmes enceintes :
Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales s'ils sont administrés durant la grossesse. En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par ACH-TELMISARTAN HCTZ dès que possible.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT_1) (ARA) n'est pas recommandée durant la grossesse et ces traitements ne devraient pas être instaurés durant la grossesse. Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant l'exposition à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données actuelles disponibles quant au risque associé aux ARA, il pourrait y avoir des risques semblables pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes devraient recevoir un autre traitement antihypertenseur au profil d'innocuité établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être interrompu immédiatement et, au besoin, un traitement différent devrait être instauré.

L'administration d'ARA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne une fétotoxicité chez l'humain (réduction de la fonction rénale, oligoamnios, ossification du crâne à retardement), et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant été exposés à des ARA dans l'utérus devraient être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait porter une attention particulière à la tension artérielle et à la perfusion rénale. Une transfusion totale peut s'avérer nécessaire afin de maîtriser l'hypotension et/ou à titre de substitution pour les troubles de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à un bienfait clinique significatif.

Les données sur l'emploi de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse, surtout durant le premier trimestre, sont peu nombreuses. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière du placenta et se retrouve dans le sang du cordon ombilical. Selon le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant les deuxième et le troisième trimestres de la grossesse pourrait compromettre l'irrigation fœto-placentaire et causer des effets sur le fœtus et le nouveau-né tels qu'un ictère, un trouble de l'équilibre électrolytique, une jaunisse et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ni la prééclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion placentaire, sans qu'il n'y ait d'effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les femmes enceintes.

Les diurétiques n'empêchent pas l'apparition de la toxémie gravidique (prééclampsie) et il n'y a aucune preuve satisfaisante justifiant leur efficacité dans le traitement de la toxémie.

Telmisartan/hydrochlorothiazide n'a pas fait l'objet d'expérience clinique durant la grossesse.

Les études non cliniques menées avec le telmisartan ne révèlent pas d'effet tératogène, mais une fétotoxicité a été démontrée.

Femmes qui allaitent :
La prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ durant l'allaitement est contre- indiquée étant donné qu'on ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, mais des concentrations significatives de telmisartan ont été décelées dans le lait maternel de rates en lactation. Des études chez les animaux ont démontré l'excrétion de telmisartan dans le lait maternel. Compte tenu que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et peuvent avoir des effets néfastes sur le nourrisson allaité, le médecin doit décider d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament en fonction de l'importance de ce médicament pour la mère. De faibles concentrations de diurétiques thiazidiques sont excrétées dans le lait maternel humain.

Patients diabétiques :
Chez les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et sous traitement antihypertenseur, le risque d'infarctus du myocarde mortel et de décès d'origine cardiovasculaire soudain peut être plus élevé. Chez les patients atteints de diabète sucré, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients devraient faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée, comme par exemple subir une épreuve d'effort, afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant qu'un traitement antihypertenseur par ACH-TELMISARTAN HCTZ ne soit instauré.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ACH-TELMISARTAN HCTZ chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Sur le nombre total de patients (n=1 725) ayant reçu l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide durant les études cliniques, 348 (20,2 %) étaient âgés entre 65 et 74 ans, et 78 (4,5 %) étaient âgés de plus de 75 ans. Aucune différence générale n'a été observée au niveau du profil de l'innocuité ou de l'efficacité chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes, mais une sensibilité supérieure chez certains patients âgés ne peut être négligée.

Surveillance et tests de laboratoire

Pour les tests de surveillance et de laboratoire spécifiques, voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (Cardiovasculaire, Système endocrinien et métabolisme, Hépatique et Rénal) et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Telmisartan et hydrochlorothiazide administrés en association

L'incidence globale et la tendance des effets indésirables observées avec ACH-TELMISARTAN HCTZ (80/25 mg) sont comparables à celles associées à ACH-TELMISARTAN HCTZ (80/12,5 mg). Aucun lien entre la dose et les effets indésirables n'a été établi, et aucune corrélation n'a été faite avec le sexe, l'âge ou la race des patients.

L'innocuité de l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide a été évaluée auprès de 1 725 patients, dont 716 ont été traités pendant plus de six mois et 420 pendant plus d'un an. Lors d'études cliniques sur chaque composant utilisé en association, aucune manifestation indésirable imprévue n'a été observée. Les manifestations indésirables étaient les mêmes que celles observées auparavant avec le telmisartan et l'hydrochlorothiazide utilisés en monothérapie. En général, l'association des deux agents était bien tolérée; la majorité des manifestations indésirables étaient de nature bénigne et passagère et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Le tableau suivant indique les manifestations indésirables survenant chez ≥1 % des patients ayant reçu l'association telmisartan/hydrochlorothiazide à 80/12,5 mg, peu importe leur lien causal. Le tableau comprend les résultats de deux études pivots. Une étude, dont le plan était factoriel, comparait l'administration concomitante de diverses doses des comprimés de telmisartan et de comprimés d'hydrochlorothiazide au telmisartan administré seul, à l'hydrochlorothiazide administré seul et au placebo. L'autre étude comparait une association à dose fixe de 80/12,5 mg de telmisartan/hydrochlorothiazide à 80 mg de telmisartan administré seul.

Tableau 1 : MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENANT CHEZ ≥1 % DES PATIENTS AYANT REÇU 80/12,5 mg DE TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE LORS D'ÉTUDES CLINIQUES PIVOTS

	Telmisartan/ HCTZ 80/12,5 mg (n=320) %	Telmisartan 80 mg (n=322) %	HCTZ 12,5 mg (n=75) %	Placebo (n=74) %
Total avec toute manifestation indésirable	39,1	41,3	46,7	41,9
Système nerveux autonome				
Augmentation de la sudation	1,3	0,3	0	0
Organisme en général				
Lombalgie	1,6	2,5	1,3	0
Fatigue	2,8	2,2	4,0	1,4
Symptômes pseudo-grippaux	1,6	1,2	2,7	1,4
Douleur	2,2	2,2	4,0	6,8
Systèmes nerveux central et périphérique				
Étourdissements	6,9	3,7	2,7	1,4
Céphalée	2,5	4,0	13,3	16,2
Appareil gastro-intestinal				
Douleur abdominale	1,6	0,9	0	0
Diarrhée	4,1	1,6	0	0
Nausée	1,6	0,9	1,3	0
Appareil respiratoire				
Pharyngite	1,6	0,3	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2,5	3,7	9,3	6,8

HCTZ = Hydrochlorothiazide
Remarque : Le traitement ouvert par telmisartan à 80 mg n'est pas inclus dans la colonne Telmisartan 80 mg.

Les autres manifestations indésirables signalées au cours d'études cliniques sur le telmisartan en association avec de l'hydrochlorothiazide sont énumérées ci-dessous par système :

Organisme en général : Allergie, douleur dans les jambes

Systèmes nerveux central et périphérique : Vertige

Appareil gastro-intestinal : Dyspepsie, gastrite, trouble gastro-intestinal

Métabolisme et nutrition : Hypokaliémie, perte de maîtrise du diabète, hyperuricémie

Appareil musculo-squelettique : Myalgie, arthralgie

Troubles du système nerveux : Troubles du sommeil

Troubles psychiatriques : Anxiété

Appareil respiratoire : Bronchite, sinusite, détresse respiratoire, pneumonite

Appareil reproducteur et troubles des seins : dysfonctionnement érectile

Peau et annexes cutanées : Eczéma, trouble de la peau

Appareil urinaire : Infection des voies urinaires.

Lors d'études contrôlées (n=1 017), 0,3 % des patients ayant reçu une association de telmisartan (80 mg) et d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) ont abandonné le traitement en raison d'hypotension.

L'incidence des manifestations indésirables était approximativement la même chez les hommes et les femmes, chez les patients âgés et jeunes et chez les patients de race noire ou non.

Résultats anormaux aux analyses chimiques et hématologiques
Lors d'études cliniques contrôlées, des changements significatifs sur le plan clinique des paramètres standard des tests de laboratoire ont rarement été associés à l'utilisation concomitante de telmisartan et d'hydrochlorothiazide.

Tableau 2 : Résultats de laboratoire chez des patients ayant reçu du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide en association

Paramètre de laboratoire	% de patients traités par telmisartan/ hydrochloro-thiazide	Commentaire clinique
Augmentation de l'azote uréique du sang (≥ 11,2 mg/dL)	2,8 %	Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'une augmentation de l'azote uréique du sang.
Augmentation de la concentration sérique de créatinine (≥ 0,5 mg/dL)	1,4 %	Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'une augmentation de la créatinine.
Diminution de l'hémoglobine (≥ 2 g/dL)	1,2 %	Les changements au niveau de l'hémoglobine n'étaient pas considérés cliniquement significatifs et aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'anémie.
Diminution de l'hématocrite (≥ 9%)	0,6 %	Les changements au niveau de l'hématocrite n'étaient pas considérés cliniquement significatifs et aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'anémie.

Épreuves de la fonction hépatique : Des élévations occasionnelles des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été observées. Aucun patient ayant reçu le telmisartan/hydrochlorothiazide n'a abandonné l'étude en raison d'épreuves anormales de la fonction hépatique.

Électrolytes sériques : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Telmisartan

Des effets secondaires additionnels ont été signalés dans des études cliniques sur le telmisartan pour l'indication hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans ou plus à risque élevé d'événements cardiovasculaires.

L'innocuité du telmisartan a été évaluée dans le cadre de 27 études cliniques menées auprès de 7968 patients. Des 7 968 patients ayant pris part aux études cliniques, 5788 patients ont reçu une monothérapie par telmisartan, dont 1 058 pendant ≥ 1 an, et 1 395 ont été traités dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo.

Les manifestations indésirables suivantes possiblement graves ont rarement été signalées avec le telmisartan lors d'études cliniques contrôlées : syncope et hypotension. Lors d'études contrôlées par placebo, aucune réaction indésirable grave dont la fréquence excédait 0,1 % n'a été signalée par les patients ayant reçu le telmisartan.

Toutes les études cliniques

Les manifestations indésirables d'origine médicamenteuse indiquées ci-dessous sont tirées de 27 études cliniques incluant 5 788 patients hypertendus traités par telmisartan. Les manifestations indésirables ont été classifiées en termes de fréquence à l'aide de la convention suivante : très courantes (≥ 1/10); courantes (≥ 1/100, < 1/10); peu courantes (≥ 1/ 1 000, < 1/ 100); rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rares (< 1/10 000).

Organisme en général :

Courantes : Douleur thoracique, maladie pseudo-grippale, symptômes d'infection (p. ex., infection des voies urinaires, cystite), fatigue et conjonctivite.
Peu courantes : Hyperhidrose, asthénie (faiblesse).

Appareil hématologique et lymphatique :

Peu courantes : Anémie.
Rares : Thrombocytopénie.
Inconnues : Éosinophilie.

Appareil cardiovasculaire :

Courantes : Œdème, palpitations.
Peu courantes : Bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension.
Rares : Tachycardie.

Systèmes nerveux central et périphérique :

Très courantes : Céphalée.
Courantes : Étourdissements, insomnie.
Peu courantes : Vertige.

Troubles oculaires :

Rares : Trouble visuel.

Appareil gastro-intestinal :

Courantes : Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, constipation, gastrite.
Peu courantes : Sécheresse de la bouche, flatulence, vomissements.
Rares : Malaise abdominal.

Troubles hépatobiliaires :

Rares : Fonction hépatique anormale/trouble hépatique*.
*La majorité des cas de fonction hépatique anormale/trouble hépatique signalés avec le telmisartan durant la pharmacovigilance ont été observés auprès de patients au Japon, groupe plus susceptible de présenter ces manifestations indésirables.

Appareil immunitaire :

Rares : Hypersensibilité, lupus érythémateux systémique*.
*selon la pharmacovigilance post-commercialisation.
Inconnues : Réaction anaphylactique, œdème de Quincke.

Infections et infestations :

Peu courantes : Infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires.
Inconnues : Septicémie, y compris des cas mortels.

Épreuves de laboratoire :

Peu courantes : Élévation du taux sérique de créatinine.
Rares : Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation du taux sérique de créatine phosphokinase, baisse de l'hémoglobine.

Troubles métaboliques et de l'alimentation :

Peu courantes : Hyperkaliémie.
Rares : Hypoglycémie (chez des patients diabétiques).

Appareil musculo-squelettique :

Courantes : Arthralgie, spasmes musculaires (crampes dans les jambes) ou douleur dans les extrémités (douleur aux jambes), myalgie, arthrite.

Peu courantes : Douleur dans les tendons (symptômes apparentés à la tendinite), douleur dorsale.

Appareil nerveux :

Peu courantes : Syncope (évanouissement).

Troubles psychiatriques :

Courantes : Anxiété, nervosité.
Peu courantes : Dépression.

Appareil rénal et urinaire :

Peu courantes : Trouble rénal, y compris l'insuffisance rénale aiguë.

Appareil respiratoire :

Courantes : Infection des voies respiratoires supérieures, incluant pharyngite et sinusite, bronchite, toux, dyspnée, rhinite.

Peau et annexes cutanées :

Courantes : Troubles dermiques, tels qu'éruption cutanée Peu courantes : Prurit.
Rares : Érythème, éruption d'origine médicamenteuse, eczéma, éruption cutanée toxique.
Inconnues : Urticaire.

Études contrôlées par placebo

L'incidence globale de manifestations indésirables signalée avec le telmisartan (41,4 %) était habituellement comparable à celle observée avec le placebo (43,9 %) dans les études cliniques contrôlées.

Les manifestations indésirables survenant chez ≥1 % des 1 395 patients hypertendus ayant reçu une *monothérapie* par telmisartan durant des études cliniques contrôlées par placebo, peu importe le lien causal avec le médicament, sont indiquées au tableau suivant :

Tableau 3 : Manifestations indésirables survenant chez ≥1 % des 1 395 patients hypertendus ayant reçu une monothérapie par telmisartan

Réaction indésirable par système	Total Telmisartan n = 1395 %	Placebo n = 583 %
Organisme en général		
Lombalgie	2,7	0,9
Douleur thoracique	1,3	1,2
Fatigue	3,2	3,3
Symptômes pseudo-grippaux	1,7	1,5
Douleur	3,5	4,3
Systèmes nerveux central et périphérique		
Étourdissements	3,6	4,6
Mal de tête	8,0	15,6
Somnolence	0,4	1,0
Appareil gastro-intestinal		
Diarrhée	2,6	1,0
Dyspepsie	1,6	1,2
Nausée	1,1	1,4
Vomissements	0,4	1,0
Appareil musculo-squelettique		
Myalgie	1,1	0,7
Appareil respiratoire		
Toux	1,6	1,7
Pharyngite	1,1	0,3
Sinusite	2,2	1,9
Infection des voies respiratoires supérieures	6,5	4,6
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques		
Anomalie spécifique à l'ECG	0,2	1,0
Palpitations	0,6	1,0
Troubles cardiovasculaires généraux		
Hypertension	1,0	1,7
Œdème périphérique	1,0	1,2

L'incidence des manifestations indésirables n'était pas fonction du sexe, de l'âge ni de la race des patients.

Effets indésirables du médicament signalés moins couramment dans les études cliniques (≤1 %) En outre, les manifestations indésirables suivantes, sans lien causal déterminé, sont survenues chez < 1 % des patients ayant pris part aux études cliniques contrôlées par placebo :

Système nerveux autonome : sudation accrue.

Organisme en général : hypertrophie de l'abdomen, allergie, tout kyste, chute, fièvre, douleur aux jambes, rigidité, syncope.

Troubles cardiovasculaires en général : hypotension, hypotension orthostatique, œdème dans les jambes.

Systèmes nerveux central et périphérique : hypertonie, aggravation de migraine, contraction musculaire involontaire.

Appareil gastro-intestinal : anorexie, augmentation de l'appétit, flatulence, tout trouble gastro-intestinal, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, méléna, sécheresse de la bouche, douleur abdominale.

Fréquence et rythme cardiaques : arythmie, tachycardie.

Métabolisme et nutrition : diabète sucré, hypokaliémie.

Appareil musculo-squelettique : arthrite, aggravation de l'arthrite, bursite, fasciite plantaire, douleur tendineuse.

Troubles myo-endo-péricardiques et valvulaires : infarctus du myocarde.

Troubles psychiatriques : nervosité.

Troubles érythrocytaires : anémie.

Système reproducteur féminin : vaginite.

Mécanisme de résistance : abcès, infection bactérienne, candidose génitale, otite moyenne.

Appareil respiratoire : bronchospasme, épistaxis, pneumonie, bronchite.

Peau et annexes cutanées : éruption cutanée, sécheresse de la peau.

Appareil urinaire : dysurie, hématurie, trouble de la miction, infection des voies urinaires, cystite.

Troubles vasculaires (extra-cardiaques) : trouble cérébrovasculaire, purpura.

Troubles de la vision : vision anormale.

Dans de rares cas, l'œdème de Quincke a été signalé chez les patients recevant un traitement par telmisartan.

Résultats anormaux aux analyses chimiques et hématologiques

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo menées auprès de 1 041 patients ayant reçu telmisartan en monothérapie, des changements significatifs sur le plan clinique des paramètres standard des tests de laboratoire ont rarement été associés à l'administration de telmisartan.

Tableau 4 : Résultats d'épreuves de laboratoire observés dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo menées auprès de 1 041 patients ayant reçu une monothérapie par Telmisartan

Paramètre de laboratoire	% de patients traités par	% de patients traités par	Commentaire clinique
Augmentation du SGPT > 3 fois la limite supérieure normale	1,7 %	0,5 %	Aucun patient traité par telmisartan n'a abandonné le traitement en raison d'une fonction hépatique anormale.
Augmentation du SGOT > 3 fois la limite supérieure normale	0,8 %	0,1 %	Aucun patient traité par telmisartan n'a abandonné le traitement en raison d'une fonction hépatique anormale.
Augmentation du taux d'azote uréique du sang ≥ 11,2 mg/dL	0,3 %	1,5 %	Ces augmentations ont surtout été observées lorsque le telmisartan était associé à de l'hydrochlorothiazide. Un patient ayant reçu le telmisartan a dû interrompre le traitement en raison d'augmentations de la créatinine et de l'azote uréique du sang.
Augmentation de la créatinine ≥ 0,5 mg/dL	0,3 %	0,6 %	Ces augmentations ont surtout été observées lorsque le telmisartan était associé à de l'hydrochlorothiazide. Un patient ayant reçu le telmisartan a dû interrompre le traitement en raison d'augmentations de la créatinine et de l'azote uréique du sang.
Augmentation du potassium sérique (≥ 1,4 mEq/L)	0,6 %	0,3 %	Des changements significatifs sur le plan clinique au niveau du potassium (excédant 3 mEq/L) ont été observés chez 0,6 % des patients ayant reçu le telmisartan, dont 0,5 % de ces cas ont été observés à l'évaluation initiale. L'incidence correspondante pour les patients du groupe placebo était de 0,6 % et de 0,8 %.
Diminution du potassium sérique (≥ 1,4 mEq/L)	0,3 %	0,1 %	Des changements significatifs sur le plan clinique au niveau du potassium (excédant 3 mEq/L) ont été observés chez 0,6 % des patients ayant reçu le telmisartan, dont 0,5 % de ces cas ont été observés à l'évaluation initiale. L'incidence correspondante pour les patients du groupe placebo était de 0,6 % et de 0,8 %.
Augmentation du taux sérique d'acide urique (≥ 2,7 mg/dL)	0,0 %	1,7 %	Une hyperuricémie significative sur le plan clinique (> 10 mEq/L) a été observée chez 2,3 % des patients ayant reçu le telmisartan, et chez 0,4 % des patients au moment de l'évaluation initiale. Les augmentations de l'acide urique sérique étaient surtout observées chez les patients ayant reçu le telmisartan en association avec l'hydrochlorothiazide. Aucun patient n'a été forcé d'abandonner le

Hémoglobine, hématocrite
Des changements significatifs de l'hémoglobine et de l'hématocrite (< 10 g/dL et < 30 %, respectivement) ont rarement été observés avec l'administration de telmisartan, et ces résultats ne différaient pas des mesures obtenues chez les patients du groupe placebo. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'anémie.

Cholestérol
Dans les études contrôlées par placebo, des augmentations importantes du cholestérol sérique ont été signalées chez un total de 6 patients (0,4 %) recevant le telmisartan comparativement à aucun dans le groupe placebo. Deux de ces patients ont été suivis pendant un certain temps, et dans les deux cas, les valeurs du cholestérol sont revenues aux valeurs initiales.

Des élévations sériques du cholestérol ont été signalées comme manifestations indésirables chez 11 des 3 445 patients (0,3 %) dans toutes les études cliniques. Il n'y a eu aucun rapport d'hypercholestérolémie chez les patients recevant le telmisartan dans les études contrôlées par placebo.

Autres études cliniques
Appareil gastro-intestinal : constipation

Appareil respiratoire : rhinite, dyspnée

Sens spéciaux : conjonctivite

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Telmisartan
Depuis l'introduction du telmisartan sur le marché, les manifestations suivantes ont été signalées : anxiété, étourdissements, vision trouble, vertiges, distension abdominale, douleur abdominale, haut-le-cœur, hyperhidrose, arthralgie, myalgie, spasme musculaire, douleur dorsale, asthénie, douleur dans les extrémités, fatigue, douleur thoracique, élévation du taux sérique de créatinine, érythème, prurit, syncope/évanouissement, insomnie, dépression, malaise gastrique, vomissements, hypotension (y compris l'hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, fonction hépatique anormale/trouble hépatique, troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombocytopénie et faiblesse. La fréquence de ces effets est inconnue. Tout comme d'autres antagonistes de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (mortel), de prurit, d'éruptions cutanées et d'urticaires ont été signalés.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

De plus, depuis la commercialisation du telmisartan, des cas d'élévation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase (CPK) ont été signalés.

Hydrochlorothiazide

Les manifestations indésirables signalées avec l'hydrochlorothiazide, peu importe le lien causal, sont énumérées ci-dessous :

Organisme en général : fièvre, asthénie (faiblesse).

Appareil gastro-intestinal : pancréatite, sialadénite, irritation gastrique, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, malaise abdominal.

Troubles hépatobiliaires : ictère (cholestase intrahépatique).

Cancer de la peau autre que le mélanome : Certaines études pharmaco-épidémiologiques semblent suggérer un risque plus élevé de carcinome épidermoïde et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau à l'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse entreprises par Santé Canada ont laissé entendre, avec un degré d'incertitude important, que l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 %, de 112 à 133 cas additionnels) de carcinome épidermoïde par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 %, de 24 à 37 cas additionnels) de carcinome basocellulaire par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Troubles hématologiques et lymphatiques : anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie (parfois accompagnée de purpura), dépression de la fonction médullaire osseuse.

Hypersensibilité : purpura

Troubles respiratoires : détresse respiratoire, pneumonite, pneumonie.

Appareil musculo-squelettique : spasme musculaire, crampes dans les jambes.

Troubles métaboliques et alimentaires : déplétion volémique , diminution de l'appétit hypomagnésémie, hypercalcémie, alcalose hypochlorémique, hyperglycémie, glycosurie.

Troubles du système nerveux : mal de tête, sensation de tête légère.

Systèmes nerveux central et périphérique : étourdissement, vertige, paresthésie, agitation, nervosité.

Appareil cardiovasculaire : hypotension orthostatique.

Fréquence cardiaque et troubles rythmiques : arythmies cardiaques.

Système rénal : insuffisance rénale, dysfonction rénale, néphrite interstitielle.

Peau et troubles des tissus sous-cutanés : éruption cutanée, urticaires, érythème polymorphe y compris le syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative y compris érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions de photosensibilité, angéite nécrosante, (vascularite), réactions anaphylactiques, réactions de type lupus érythémateux, réactivation du lupus érythémateux.

Troubles oculaires : vision trouble transitoire, xanthopsie, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu.

Données cliniques de laboratoire : Métabolique : hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie.
Autres : Déséquilibre électrolytique (incluant hyponatrémie et hypokaliémie), hypercholestérolémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Telmisartan
Cytochrome P450 : Le telmisartan n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP); ainsi, il ne devrait pas y avoir d'interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et les médicaments qui inhibent ou stimulent les isoenzymes CYP.

Hydrochlorothiazide
Cytochrome P450 : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé par les humains; ainsi, il ne devrait y avoir aucune interaction pharmacocinétique avec les agents qui inhibent ou stimulent les isoenzymes CYP ou d'autres systèmes enzymatiques.

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Diurétiques	Les patients prenant des diurétiques, en particulier ceux en prenant depuis récemment, peuvent à l'occasion présenter une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement par telmisartan.	La possibilité d'une hypotension symptomatique avec l'administration de telmisartan peut être minimisée en interrompant le diurétique avant d'administrer et/ou de réduire la dose initiale de telmisartan (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.
Agents augmentant les concentrations sériques de potassium		Puisque le composant telmisartan de ACH-TELMISARTAN HCTZ diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés que dans les cas documentés d'hypokaliémie et en vérifiant fréquemment les concentrations sériques de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium devraient également être utilisés avec précaution. Un diurétique thiazidique concomitant peut atténuer les effets du telmisartan sur le potassium sérique.
Digoxine	Lorsque le telmisartan a été administré avec la digoxine, des augmentations moyennes de la concentration de la digoxine en pic plasmatique (49 %) et en creux plasmatique (20 %) ont été observées.	Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine et de faire les modifications posologiques appropriées lors de l'administration initiale de ACH-TELMISARTAN HCTZ, de l'ajustement de sa dose ou de l'interruption du traitement, afin de maintenir des concentrations plasmatiques appropriées de digoxine.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren.		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou présentant une atteinte rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA).
Sels de lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été signalées durant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été signalés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan.	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	L'association d'antagonistes de l'angiotensine II (telmisartan) et d'AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) peut représenter un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une atteinte rénale pré-existante, cette association médicamenteuse pourrait causer une insuffisance rénale aiguë.	La tension artérielle et la fonction rénale devraient être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle. Une surveillance de la fonction rénale au début et pendant le traitement devrait être recommandée. L'administration concomitante d'ibuprofène et de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.
Ramipril	Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilat.	L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.
Warfarine	L'administration du telmisartan pendant 10 jours diminue légèrement la concentration moyenne de la warfarine en creux plasmatique; cette réduction n'a pas entraîné de changement du Rapport international normalisé (RIN).	
Acétaminophène, amlodipine, glibenclamide, hydrochlorothiazide ou ibuprofène		L'administration concomitante de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Hydrochlorothiazide	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Intensification possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sanguine de potassium
Antidiabétiques (p. ex., agents hypoglémiants oraux et insuline)	ÉC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller le contrôle de la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	ÉC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, antagonistes des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Agents antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et potentialiser les effets myélosuppresseurs.	L'état hématologique devrait être surveillé de près chez les patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires, p. ex., les résines de cholestyramine et de colestipol	ÉC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et diminuent l'absorption gastro- intestinale de 43 à 85 %. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administrer l'agent thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de l'agent thiazidique, au besoin.

Hydrochlorothiazide	Ré	Effet	Commentaire clinique
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante d'agents thiazidiques et de carbamazépine peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticoïde (ACTH)	T	Intensification possible de la déplétion électrolytique, en particulier de l'hypokaliémie.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Digoxine	ÉC	Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex., hypokaliémie, hypomagnésiémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller la concentration des électrolytes et de digoxine. Il pourrait être nécessaire d'administrer un supplément de potassium ou d'ajuster la dose de digoxine ou de l'agent thiazidique.
Médicaments qui affectent la motilité gastro-intestinale, p. ex., les agents cholinergiques tels que l'atropine et les agents pro-cinétiques comme le métoclopramide et le dompéridone	ÉC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Réciproquement, les agents pro-cinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de l'agent thiazidique.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre le contrôle de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.

Hydrochlorothiazide	Ré	Effet	Commentaire clinique
Lithium	ÉC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et posent un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 % et il faut surveiller la concentration de lithium de très près.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2)	É C	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut diminuer les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de diurétiques thiazidiques, d'épargne potassique et de l'anse. Le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients déshydratés pourrait être accentué. La rétention de sodium et d'eau due aux AINS neutralise les effets diurétiques et antihypertenseurs des agents thiazidiques. L'inhibition des prostagladines rénales par les AINS entraîne une diminution de la circulation sanguine dans les reins, et la diminution du DFG due aux agents thiazidiques peut causer une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement à risque.	Les patients recevant des AINS et ACH-TELMISARTAN HCTZ devraient être bien hydratés et leur fonction rénale devrait être surveillée au début de l'administration de cette association. La surveillance de la fonction rénale au début du traitement et pendant le traitement est recommandée, tout comme l'hydratation adéquate du patient. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de ACH-TELMISARTAN HCTZ et d'AINS, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer si les effets désirés du diurétique sont obtenus. Si le traitement d'association est nécessaire, il faut également surveiller de près la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.
Amines pressives (p. ex., noradrénaline)		Une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais l'effet n'est pas considéré assez grave pour empêcher leur utilisation concomitante.	

Hydrochlorothiazide	Ré	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante d'ISRS et de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares comme par exemple le tubocurare)	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	ÉC	Hypokaliémie additive. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate provoquée par l'agent thiazidique.	Surveiller la concentration sérique de potassium et de topiramate. Il pourrait être nécessaire d'administrer des suppléments de potassium ou d'ajuster la dose du topiramate.
Inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques propranolol, métoprolol, sotalol ou acébutolol			Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque ces agents étaient administrés de façon concomitante, séparément ou sous forme d'association à dose fixe.
Spironolactone, indométhacine, allopurinol et phénytoïne			Aucune interaction significative n'a été observée.

Légende : C = Étude de cas; ÉCR = Étude de cohorte rétrospective; ÉC = Étude clinique; T = En théorie

Interactions médicament-aliment

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie entre environ 6 % (40 mg) et environ 19 % (160 mg), et la diminution de la C_{max} varie entre environ 26 % (40 mg) et 56 % (160 mg). Toutefois, trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont semblables peu importe si le telmisartan est pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre ACH-TELMISARTAN HCTZ et les épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être administré aux patients qui ont été stabilisés à l'aide de doses séparées de telmisartan à 80 mg et d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg tel que décrit ci-dessous.

ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être administré avec ou sans nourriture, mais il devrait être pris de la même façon tous les jours par rapport à la prise de nourriture.

Dose recommandée et ajustement posologique

ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan/hydrochlorothiazide) n'est pas indiqué comme traitement initial.

Un patient dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée avec une monothérapie de 80 mg de telmisartan peut recevoir ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) une fois par jour.

Un patient dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée avec ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) peut recevoir ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg) une fois par jour.

Monothérapie par telmisartan

La dose recommandée de telmisartan est de 80 mg, une fois par jour. L'effet antihypertenseur se fait sentir au cours des deux premières semaines et l'abaissement maximal de la tension artérielle est habituellement atteint après quatre semaines. Si une diminution additionnelle de la tension artérielle est nécessaire, on peut ajouter un diurétique thiazidique.

Aucun ajustement initial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les patients présentant une atteinte rénale, mais certains patients âgés peuvent être plus sensibles. Des concentrations plasmatiques de telmisartan beaucoup plus réduites ont été observées chez des patients hémodialysés.

Patients recevant des diurétiques

Chez les patients recevant des diurétiques, l'administration du telmisartan devrait être amorcée avec précaution, puisque ces patients peuvent présenter une déplétion volumique et sont donc plus susceptibles de présenter une hypotension avec l'ajout d'un autre traitement antihypertenseur. En autant que possible, l'administration de tous les diurétiques devrait être interrompue deux à trois jours avant l'administration du telmisartan afin de diminuer le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension). Si cela n'est pas possible en raison de l'état du patient, le telmisartan devrait être administré avec précaution et la tension artérielle devrait être surveillée de près. Par la suite, la posologie devrait être ajustée en fonction de la réponse du patient.

Patients présentant une atteinte rénale
Le traitement habituel par ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être administré à condition que la clairance de la créatinine du patient soit > 30 mL/min. Chez les patients dont l'atteinte rénale est plus grave, les diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques; dans ce cas,ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé.

Patients présentant une atteinte hépatique
Une dose initiale de 40 mg de telmisartan est recommandée pour les patients présentant une atteinte hépatique.

ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé pour les patients présentant une atteinte hépatique grave.

Omission de dose
Si une dose est omise, le patient ne devrait pas doubler la prochaine dose; le patient devrait prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

Administration
ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture, mais il devrait être pris de la même façon tous les jours.

SURDOSAGE

Les renseignements disponibles sur le surdosage avec ACH-TELMISARTAN HCTZ chez l'humain sont limités. Les taux sériques d'électrolytes et de créatinine devraient être surveillés fréquemment. En cas d'hypotension, le patient devrait être placé en décubitus dorsal et recevoir rapidement des liquides et du sel afin de rétablir l'équilibre hydrosodé. Des renseignements sur chaque composant d'ACH-TELMISARTAN HCTZ sont donnés ci-dessous :

Telmisartan
Selon des données limitées, les principales manifestations de surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; une bradycardie a également été observée dans ce contexte par suite d'une stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien devrait être instauré. Le telmisartan n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

Hydrochlorothiazide
Les signes et les symptômes les plus souvent observés sont ceux causés par une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation causée par une diurèse excessive. Si on administre également de la digitaline, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

Le degré selon lequel l'hydrochlorothiazide est éliminé par hémodialyse n'a pas été déterminé.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le comprimé de telmisartan and hydrochlorothiazide est une association de telmisartan, antagoniste sélectif de l'angiotensine II, et d'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique.

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste du récepteur AT_1 de l'angiotensine II actif par voie orale. Grâce à l'inhibition sélective de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT_1, le telmisartan bloque les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II. Le telmisartan inhibe les récepteurs AT_1 et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT_2. On retrouve les récepteurs AT_2 dans de nombreux tissus, mais ils n'ont pas été associés à ce jour à une homéostase cardiovasculaire.

Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, également appelée kininase II), enzyme transformant l'angiotensine I en angiotensine II et décomposant la bradykinine; il n'influence pas non plus la rénine ni les autres récepteurs hormonaux ni les canaux ioniques participant à la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostase sodique.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II entraîne une augmentation deux à trois fois plus élevée de rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'angiotensine II. Les effets prolongés de l'augmentation de la stimulation des récepteurs AT_2 par l'angiotensine II sont inconnus.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui influence les mécanismes tubulaires rénaux de la réabsorption des électrolytes, ce qui augmente directement l'élimination du sodium et du chlorure dans les tubes distaux, favorisant ainsi l'élimination de l'eau. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, ce qui augmente l'activité de la rénine plasmatique, la sécrétion d'aldostérone, la perte de potassium urinaire et diminue le potassium sérique. Ces derniers effets du lien rénine-aldostérone sont influencés par l'angiotensine II; par conséquent, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II peut empêcher la perte potassique associée aux diurétiques thiazidiques. Le mécanisme précis de l'effet antihypertenseur des thiazidiques n'est toutefois pas entièrement compris.

Pharmacodynamie

Telmisartan

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés lors de 6 études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'un total de 1 773 patients, dont 1 031 ont reçu telmisartan. Après l'administration de la première dose du telmisartan, une baisse de la tension artérielle a été observée, et l'effet antihypertenseur a graduellement augmenté durant le traitement qui a duré ≤ 12 semaines; la majeure partie de cette augmentation a été observée durant le premier mois de traitement. Le début de l'activité antihypertensive se manifeste dans les 3 heures suivant l'administration d'une dose orale unique.

L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose quotidienne de telmisartan persiste durant la période entière de 24 heures. L'ampleur de la diminution de la tension artérielle par rapport à la valeur initiale, après la soustraction des valeurs placebo, était en moyenne de -11,3/-7,3 mmHg (TAS/TAD) pour la dose de 40 mg par jour de telmisartan, et de -13,7/-8,1 mmHg pour la dose de 80 mg par jour de telmisartan. Après l'arrêt brusque du traitement par telmisartan, la tension artérielle est graduellement revenue aux valeurs initiales après quelques jours. Lors des études prolongées (non contrôlées par placebo), l'effet du telmisartan semblait se maintenir pendant ≥ 1 an.

Chez les patients ayant reçu 80 mg de telmisartan, une fois par jour, et nécessitant une diminution additionnelle de la tension artérielle, l'ajout d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) a entraîné une diminution supplémentaire de la tension artérielle de l'ordre de -9,4/-7,0 mmHg.

Aucun changement de la fréquence cardiaque n'a été observé chez les patients ayant reçu le telmisartan durant les études contrôlées.

Dans des études cliniques avec surveillance post-dose en clinique, aucun effet de diminution maximale excessive de la tension artérielle n'a été observé, même après la première dose, et l'incidence d'hypotension orthostatique symptomatique était très faible (0,04 %).

La mesure ambulatoire de la tension artérielle a révélé un rapport creux/pic de 24 heures pour le telmisartan d'au moins 80 % pour la tension artérielle systolique et diastolique.

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ni l'indice de masse corporelle du patient. La tension artérielle des patients de race noire est significativement réduite par le telmisartan (comparativement au placebo), mais pas de façon plus marquée que chez les patients n'étant pas de race noire.

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur le débit plasmatique rénal, la fraction de filtration ni le débit de filtration glomérulaire. Lors d'études à doses multiples menées auprès de patients hypertendus, le telmisartan n'a eu aucun effet indésirable sur la fonction rénale, tel que l'ont démontré des mesures de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang.

Patients diabétiques : De multiples analyses d'exploration post-hoc ont été effectuées à partir des trois études sur les résultats cardiovasculaires (ONTARGET, TRANSCEND et PRoFESS). Dans le cadre des études TRANSCEND et PRoFESS, un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire soudain a été observé avec le termisartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie, mais non chez ceux présentant des antécédents documentés de coronaropathie. Ce risque plus élevé n'a pas été observé dans l'étude ONTARGET avec le termisartan par rapport au ramipril chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie.

Ces observations chez les patients diabétiques présentant un risque d'événements cardiovasculaires plus élevé pourraient être associées à une coronaropathie préexistante, mais asymptomatique ou inapparente.

Les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et, par conséquent, non traitée, peuvent courir un risque plus élevé si la tension artérielle est abaissée de façon excessive, comme par exemple à l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction additionnelle de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur. Après l'administration orale d'hydrochlorothiazide, la diurèse commence après 2 heures, atteint son maximum après environ 4 heures et se prolonge pendant 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide affecte lemécanisme tubulaire rénal de la réabsorption des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlorure à des proportions à peu près équivalentes et en réduisant le taux de formation d'eau exempte de soluté. La natriurèse entraîne une perte secondaire de potassium etde bicarbonate.

Chez les patients hypertendus, l'hydrochlorothiazide a un effet antihypertenseur. Cependant, le mécanisme d'action n'a pas encore été suffisamment élucidé. L'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la tension artérielle normale.

Association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo, l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide a entraîné des diminutions de la tension artérielle systolique (TAS) et de la tension artérielle diastolique (TAD) en creux plasmatique plus marquées que les diminutions causées par chaque agent administré en monothérapie.

Lors d'une étude clinique contrôlée, comparant directement telmisartan et hydrochlorotiazide à une monothérapie par telmisartan (80 mg), les diminutions de la TAS et de la TAD en creux plasmatique observées avec telmisartan et hydrochlorotiazide étaient significativement plus prononcées que celles observées avec le telmisartan seul.

De même, lors d'autres études contrôlées menées auprès de patients n'ayant pas obtenu ni maintenu de réponse avec la monothérapie par telmisartan, l'ajout de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à des doses de telmisartan augmentées graduellement a permis de réduire davantage la tension systolique et la tension diastolique.

L'effet antihypertenseur du traitement par telmisartan/hydrochlorothiazide (80 mg/12,5 mg) n'était pas fonction de l'âge ni du sexe du patient. La réponse globale à cette association était semblable chez les patients de race noire ou d'autres races.

Aucun changement de la fréquence cardiaque n'a été observé chez les patients ayant reçu l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo.

Pharmacocinétique

Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide puisque les paramètres pharmacocinétiques de chaque composant ne sont pas influencés par leur administration concomitante sous forme de telmisartan et hydrochlorotiazide. Les résultats d'une étude croisée, à répartition aléatoire ont démontré que les biodisponibilités du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide étaient les mêmes, peu importe s'ils étaient administrés sous forme d'association à dose fixe ou sous forme d'entités uniques.

Tableau 7 : Pharmacocinétique d'une dose unique chez des sujets normotendus (10 hommes et 10 femmes de race blanche âgés de 18 à 45 ans). Moyennes arithmétiques fournies (%CV)

Médicament	Traitement	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	Clairance (Cl/f) (mL/min)	Volume de distribution
Telmisartan : monothérapie	A	246 (%CV 69,4)	22,2 (%CV 30)	1439 (%CV 94)	1650 (%CV 62)	2908 (%CV 60)
Telmisartan : traitement d'association	B	266 (%CV 103)	24,4 (%CV 33)	1467 (%CV 94)	1565 (%CV 63)	3091 (%CV 63)
Hydrochlorothiazide : traitement d'association	A	75,3 (%CV 26)	11,4 (%CV 43)	580,4 (%CV 27)	380 (%CV 23)	363,8 (%CV 43)
Hydrochlorothiazide : monothérapie	B	75,7 (%CV 22)	11,5 (%CV 36)	563,9 (%CV 20)	384 (%CV 20)	380,4 (%CV40)

Telmisartan

Absorption : Par suite d'une administration orale, le telmisartan est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) du telmisartan sont atteintes une demi-heure à une heure après l'administration. Le profil pharmacocinétique du telmisartan se caractérise par des augmentations plus que proportionnelles des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à des doses ascendantes > 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique de décroissance bi- exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures, et ne s'accumule pas dans le plasma avec la répétition de l'administration uniquotidienne. La consommation de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan.

Distribution : Le telmisartan se lie considérablement aux protéines plasmatiques (>99,5 %) aux concentrations obtenues à la posologie recommandée. Le volume apparent de distribution est d'environ 500 L, ce qui semble indiquer d'autres sites de liaison tissulaires.

Métabolisme : Le telmisartan est métabolisé par conjugaison pour former un acylglycuroconjugué inactif sur le plan pharmacologique. Ce glycuroconjugué est le seul métabolite qui a été détecté dans le plasma humain et l'urine. Par suite de l'administration d'une dose radiomarquée de telmisartan par voie orale et intraveineuse, la molécule-mère représentait environ 85 % et le glycuroconjugué environ 11 % de la radioactivité totale dans le plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans le métabolisme du telmisartan.

Excrétion : La clairance plasmatique totale du telmisartan est > 800 mL/min. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du telmisartan et de son métabolite.

Hydrochlorothiazide

Absorption : Les concentrations maximales d'hydrochlorothiazide ont été atteintes environ 2,0 heures après l'administration orale de la dose. D'après l'élimination rénale cumulative de l'hydrochlorothiazide, la biodisponibilité absolue était d'environ 60 à 70 %.

Distribution : L'hydrochlorothiazide se lie aux protéines plasmatiques à 40 % et son volume apparent de distribution est de 2 à 5 L/kg.

Excrétion : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est rapidement éliminé par les reins. La demi-vie plasmatique observée varie entre 5,6 et 14,8 heures lorsque les concentrations plasmatiques peuvent être observées pendant 24 heures. Au moins 61 pour cent de la dose orale est éliminée inchangée en 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière du placenta, mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, et est présent dans le lait maternel.

Populations et états pathologiques particuliers

Telmisartan

Enfants :
La pharmacocinétique du telmisartan n'a pas fait l'objet d'étude chez des enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées :
La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et ceux âgés de moins de 65 ans.

Sexe :
Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes ayant reçu la même dose orale. Toutefois, lors d'études cliniques, aucune augmentation significative de la réponse de la tension artérielle ni de l'incidence d'hypotension orthostatique n'a été observée chez les femmes. Aucun ajustement de la dose n'est

nécessaire en fonction du sexe du patient.

Insuffisance hépatique :
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une réduction de la dose du telmisartan devrait être considérée; on devra dans ce cas utiliser les comprimés séparés de chaque composant.

Insuffisance rénale :
L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30-80 mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale). Le telmisartan n'est pas éliminé durant l'hémodialyse.

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des changements au niveau de la fonction rénale sont possibles chez les personnes prédisposées. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale dans un seul rein, ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'administration d'agents inhibant ce système a été associée à une oligurie, une urémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou un décès. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante de diurétiques peut aggraver ce risque. Une évaluation appropriée de la fonction rénale doit être effectuée avant la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ.

Lors d'études sur l'administration d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients souffrant de sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales, des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été observées. Bien qu'il n'y ait pas d'expérience prolongée avec le telmisartan chez ces patients, un effet semblable à celui observé avec les inhibiteurs de l'ECA devrait être prévu.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandée chez les patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine de ≤ 30 mL/min.).

Les diurétiques thiazidiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients ayant une atteinte rénale.

Aucune étude n'a été menée sur la prise de telmisartan et hydrochlorothiazide à des patients ayant récemment reçu une greffe rénale.

Aucun ajustement posologique initial de telmisartan n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les patients ayant une atteinte rénale, mais certains patients âgés peuvent être plus sensibles. Des concentrations plasmatiques de telmisartan beaucoup plus réduites ont été observées chez des patients hémodialysés.

Le schéma thérapeutique habituel par ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être suivi à condition que la clairance de la créatinine du patient soit > 30 mL/min. Chez les patients dont l'atteinte rénale est plus grave, les diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques; dans ce cas, ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé.

Urémie
Le composant hydrochlorothiazide d'ACH-TELMISARTAN HCTZ peut accélérer l'apparition d'urémie ou aggraver cette affection. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale peuvent présenter des effets cumulatifs du médicament puisque la principale voie d'élimination du médicament est l'urine.

Si on observe l'aggravation de l'urémie et de l'oligurie durant le traitement d'une maladie rénale évolutive grave, l'administration du diurétique devrait être interrompue.

Polymorphisme génétique :
Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du telmisartan.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ sont présentés en bouteilles de HDPE et doivent être gardés à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C. Les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ sont hygroscopiques et doivent être gardés à l'abri de l'humidité. Les comprimés ne devraient être retirés des bouteilles qu'immédiatement avant l'administration.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACH-TELMISARTAN HCTZ est un comprimé blanc à blanc cassé d'un d'un côté et rouge de l'autre côté, biconvexe, bicouche, de forme ovale, non enrobé portent une inscription "T2" sur le côté rouge et plaine sur l'autre côté, peuvent avoir apparence marbrée sur couche rouge pour 80 mg / 12,5 mg et blanc à blanc cassé d'un côté et jaune pâle de l'autre côté, biconvexe, bicouche, de forme ovale, non enrobé portent une inscription "T2" sur le côté jaune et plaine sur l'autre côté pour les comprimés de 80 mg / 25 mg. Les comprimés sont présentés comme suit :

Les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan/hydrochlorothiazide, 80/12,5 mg et 80/25 mg) sont présentés en 30 et 100 comprimés dans des bouteilles de HDPE.

Les comprimés ACH-TELMISARTAN HCTZ doivent être pris par voie orale et contiennent une association de 80 mg de telmisartan et de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxyde de sodium, lactose monohydraté, méglumine, mannitol, oxyde de fer jaune (pour le comprimé à 80/ 25 mg seulement, oxyde de fer rouge (pour le comprimé à 80/12,5 mg seulement), povidone et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

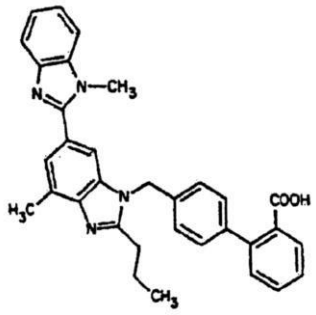
Substance médicamenteuse – Telmisartan

Dénomination propre : Telmisartan

Dénomination chimique : [1,1'-biphényl]-2-acide carboxylique,4'-[(1,4'-diméthyl-2'-propyl[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)méthyl]

Formule et masse moléculaires : $C_{33}H_{30}N_4O_2$, 514,63 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :
Le telmisartan est une poudre cristalline inodore, de couleur blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans un pH de 3 à 9, modérément soluble dans l'acide fort (à l'exception du chlorure d'hydrogène) et soluble dans une base forte.

Polymorphisme :
Présente deux modifications polymorphes différentes, Forme A (plus stable sur le plan thermodynamique) et Forme B, et une troisième forme pseudo-polymorphe.

Point de fusion :
269 ± 1 °C (Forme A polymorphe)
183 ± 1 °C (Forme B polymorphe)

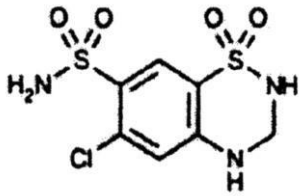
Substance médicamenteuse – Hydrochlorothiazide

Dénomination propre : Hydrochlorothiazide

Dénomination chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule et masse moléculaires : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, 297,75 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :
L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline de couleur blanche à presque blanc.
L'hydrochlorothiazide est légèrement soluble dans l'eau et librement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

Point de fusion :
273-275 °C

ÉTUDES CLINIQUES

Résumé des études établissant la bioéquivalence d'ACH-TELMISARTAN HCTZ 80/25 mg à Micardis® Plus (telmisartan et l'hydrochlorothiazide) comprimés 80/25 mg (Produit de Référence)

Résumé statistique des données comparatives de biodisponibilité:

Une étude de biodisponibilité croisée, à double insu, balancée, randomisée, à deux traitments et à deux sequences, deux périodes, à dose unique d'ACH-TELMISARTAN HCTZ 80/25 mg (fabriqués par Intas Pharma Ltd. pour Accord Healthcare Inc.) et Micardis® Plus 80/5 mg (fabriqués par Boehringer Ingelheim Canada Ltd./Ltee.) a été menée chez 56 adultes normales saines du sexe masculine à jeun.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Telmisartan (1 × 80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Interval de confiance (90%)
ASC_{0-120} (ng•h/mL)	1837.7 2577.9 (90.8)	1694.6 2393.4 (93.0)	108.4	103.1-114.1
ASC_{0-72} (ng•h/mL)	1831.7 2477.2 (85.2)	1701.2 2298.4 (86.2)	107.7	102.5-113.1
ASC_I (ng•h/mL)	1978.8 2760.6 (87.6)#	1840.6 2579.8 (91.2)#	107.5	102.1-113.2
Cmax (ng/mL)	260.6 332.1 (68.9)	227.9 284.1 (62.1)	114.3	102.9-127.0
tmax§ (h)	1.3 (0.7 – 5.0)	1.0 (0.5 – 5.0)		
t½‡ (h)	18.1 (32.7)#	19.8 (36.7)#		

*ACH-TELMISARTAN HCTZ 80/25 mg- fabriqués par Intas pharmaceuticals Ltd., India pour Accord HealthCare Inc., Canada.
†Comprimés Micardis® (Telmisartan / Hydrochlorothiazide Tablets 80 mg / 25 mg) – Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltee., Canada, achetés au Canada.
§ Exprimé sous forme de médiane seulement.
‡ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.
# n=54

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Telmisartan (1 × 80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Interval de confiance (90%)
ASC_{0-120} (ng•h/mL)	1249.7 1300.9 (29.9)	1301.2 1361.5 (30.3)	96.0	92.6-99.6
ASC_I (ng•h/mL)	1276.2 1326.8 (29.6)	1327.7 1387.4 (29.8)	96.1	92.8-99.5
Cmax (ng/mL)	185.5 193.9 (27.6)	196.9 205.3 (28.5)	94.2	89.4-99.2
tmax§ (h)	1.3 (0.8 – 4.0)	1.7 (0.8 – 3.0)		
t½‡ (h)	9.3 (14.2)	9.3 (13.8)		

*ACH-TELMISARTAN HCTZ 80/25 mg- fabriqués par Intas pharmaceuticals Ltd., India pour Accord HealthCare Inc., Canada.
†Comprimés Micardis® (Telmisartan / Hydrochlorothiazide Tablets 80 mg / 25 mg) – Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltee., Canada, achetés au Canada.
§ Exprimé sous forme de médiane seulement.
‡ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Données démographiques et plan des études

Tableau 13 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
502.261	Étude à répartition aléatoire à double insu	Telmisartan à 80 mg et telmisartan/ hydrochlorothiazide à 80 mg/12,5 mg, par voie orale, 8 semaines	491 (245 ont reçu le telmisartan à 80 mg; 246 ont reçu le telmisartan/ hydrochlorothiazide à 80 mg/12,5 mg	55,3 (20 à 79)	hommes et femmes
502.204	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	Associations de telmisartan et d'hydrochlorothiazide (T/H) administrées une fois par jour par voie orale pendant 8 semaines : 20/6,25; 20/12,5; 20/25; 40/6,25; 40/12,5; 40/25; 80/6,25; 80/12,5; 80/25; 160/6,25; 160/12,5; 160/25	818	53,0* (19 à 80)	hommes et femmes
502.480	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo menée auprès de patients ne répondant pas à la présentation à 80/12,5 mg	Telmisartan à 80 mg / hydrochlorothiazide à 12,5 mg et telmisartan à 80 mg/ hydrochlorothiazide à 25 mg, administrés par voie orale, pendant 8 semaines	713 (361 telmisartan/ hydrochlorothiazide (80/12,5 mg); 352 telmisartan/ hydrochlorothiazide (80/25 mg))	57,2 (28 - 93)	hommes et femmes

***** âge moyen
T = telmisartan
H = hydrochlorothiazide

Résultats des études

Lors d'études cliniques contrôlées, 571 patients ont reçu 80 mg de telmisartan en association à 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Tableau 14

Étude n°	Mesure primaire de l'efficacité	Population à l'étude	Sommaire des résultats
502.261	Changement par rapport à la valeur de départ de la tension artérielle diastolique (TAD) en fin de dose mesurée en position assise après 8 semaines de traitement.	Patients souffrant d'hypertension légère à modérée ne prenant pas plus de 3 agents antihypertenseurs au moment de la visite de sélection et qui n'ont pas répondu adéquatement à la monothérapie par telmisartan.	Le traitement par telmisartan/ hydrochlorothiazide à dose fixe (80/12,5 mg) a permis de réduire davantage la TAD en fin de dose de 3,1 mmHg et la tension artérielle systolique (TAS) de 5,7 mmHg comparativement à la monothérapie par telmisartan. La réduction de la TAD et de la TAS était cliniquement et statistiquement significative (p<0,01).
502.204	Changement par rapport à la valeur de départ de la TAD en fin de dose mesurée en position couchée après 8 semaines de traitement. Plus de 800 patients ont terminé l'étude, dont environ 70 patients dans chacun des groupes de dose primaire.	Patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée.	Le traitement d'association par telmisartan/hydrochlorothiazide (80/12,5 mg) était significativement supérieur (p<0,01) à l'un ou l'autre des composants administrés en monothérapie pour réduire la tension artérielle diastolique en fin de dose mesurée en position couchée. Des résultats semblables ont été observés pour la tension artérielle systolique mesurée en position couchée et la tension artérielle diastolique mesurée en position debout.
502.480	Changement par rapport à la valeur de départ de la TAD en fin de dose mesurée en position assise après 8 semaines de traitement ou à la dernière observation en fin de dose durant la période de traitement à double insu.	Patients dont la TA n'était pas bien maîtrisée et n'ayant pas répondu de façon appropriée au telmisartan/ hydrochlorothiazide (80/12,5 mg).	L'administration de T80/H25 chez des patients hypertendus dont la TA n'était pas bien maîtrisée par le T80/H12,5 a entraîné une réduction additionnelle et cliniquement pertinente de la TA. Le traitement par T80/H25 était plus efficace que celui par T80/H12,5 pour abaisser la TAD en fin de dose mesurée en position assise après 8 semaines de traitement randomisé. Toutes les analyses des critères d'efficacité secondaires tels que la TAS en fin de dose en position assise, la TA en position debout, et la maîtrise et la réponse de la TA ont donné des résultats plus favorables pour le groupe T80/H25 que pour le groupe T80/H12,5. Les deux traitements étaient sûrs et bien tolérés.

H = hydrochlorothiazide
T = telmisartan
TA = tension artérielle
TAD = tension artérielle diastolique
TAS = tension artérielle systolique
V = valsartan

Tableau 15 : Réduction moyenne observée, par rapport à la valeur de départ, de la tension artérielle diastolique en fin de dose mesurée en position couchée (mmHg)

	Placebo	Telmisartan à 80 mg
Placebo	3,8	11,5[1]
HCTZ à 12,5 mg	7,3[1]	14,9[2,3]

[1]comparativement au placebo; $p<0,01$
[2]comparativement à l'HCTZ à 12,5 mg administré seul; $p<0,01$
[3]comparativement au telmisartan à 80 mg administré seul; $p<0,01$

Une étude à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles de huit semaines a été menée auprès de 30 patients souffrant d'hypertension légère à modérée dans le but de comparer l'effet du telmisartan à 80 mg à l'association de telmisartan/hydrochlorothiazide (80/12,5 mg) sur la fonction rénale. Tous les patients randomisés dans cette étude avaient une fonction rénale normale. Les paramètres rénaux comprenaient : débit sanguin rénal, débit plasmatique rénal efficace, débit de filtration glomérulaire, taux d'albumine urinaire, taux des protéines dans l'urine, fraction glomérulaire et résistance réno-vasculaire. L'administration quotidienne des traitements pendant 8 semaines n'a pas significativement influencé la fonction rénale et aucune différence entre le telmisartan et l'association de telmisartan/hydrochlorothiazide n'a été observée au niveau de la fonction rénale.

Étude 502.480
Au début de l'étude, les moyennes en fin de dose de la TAD mesurée en position assise étaient comparables dans les deux groupes de traitement avec une moyenne de 95,0 mmHg pour le T80/H12,5 et de 95,3 mmHg pour le T80/H25. Une réduction de la TAD a été observée dans les deux groupes à la fin de l'étude, dont une réduction plus marquée dans le groupe T80/H25. Un changement moyen ajusté par rapport à la valeur initiale de -5,5 mmHg a été observé dans le groupe T80/H12,5 comparativement à un changement moyen ajusté de -7,1 mmHg dans le groupe T80/H25. La différence (IC 95 %) des moyennes ajustées de -1,6 mmHg (-2,5 mmHg, -0,6 mmHg) reflétait la réduction additionnelle de la TAD moyenne en fin de dose observée dans le groupe T80/H25. Cette différence était statistiquement significative (p=0,0012), ce qui démontre la supériorité du T80/H25 par rapport au T80/H12,5 à réduire la TAD moyenne en fin de dose mesurée en position assise chez les patients ne répondant pas suffisamment au T80/H12,5.

L'analyse du changement par rapport à la valeur de départ de la TAS en fin de dose mesurée en position assise à la dernière visite durant la phase de traitement à double insu a été effectuée au moyen de la même méthodologie que celle utilisée pour mesurer le critère d'évaluation primaire. Au début de l'étude, les moyennes de la TAS en fin de dose mesurée en position assise étaient comparables pour les deux groupes, avec une moyenne de 147,4 mmHg pour le groupe T80/H12,5 et de 147,9 mmHg pour le groupe T80/H25. La TAS moyenne en fin de dose mesurée en position assise des deux groupes de traitement avait diminué à la fin de l'étude; une diminution plus prononcée a été observée dans le groupe T80/H25. Le changement moyen ajusté par rapport à la valeur initiale dans le groupe T80/H12,5 était de -7,1 mmHg, alors qu'il était de -9,8 mmHg dans le groupe T80/H25. La différence (IC 95 %) entre les groupes pour ce qui est des moyennes ajustées était de -2,7 mmHg (-4,2 mmHg, -1,2 mmHg) avec une valeur p de 0,0003. Les données indiquent que le traitement par T80/H25 a permis de diminuer la TAS moyenne en fin de dose mesurée en position assise de façon plus prononcée que le traitement par T80/H12,5.

Tableau 16 : Analyse du changement entre le début et la fin de l'étude de la TAD en fin de dose mesurée en position assise (FAS)

TAD en fin de dose mesurée en position assise [mmHg]		T80/H12,5 N = 347	T80/H25 N = 340
Début de l'étude :	Moyenne (ÉT)	95,0 (4,4)	95.3 (4.7)
Fin de l'étude :	Moyenne (ÉT)	89,6 (7,3)	88.3 (7.5)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	89,6 (0,4)	88.0 (0.5)
Changement à la fin de l'étude :	Moyenne (ÉT)	- 5,3 (6,4)	- 7.0 (6.8)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 5,5 (0,4)	- 7.1 (0.5)
Différence par rapport au T80/T12,5 :	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 1,6 (0,5)	
	IC 95 %	(- 2,5, - 0,6)	
	Valeur *p*	0,0012	

*Ajustée en fonction de la TAD en fin de dose mesurée en position assise au début de l'étude et des données regroupées pour le pays.

Tableau 17 : Analyse du changement entre le début et la fin de l'étude de la TAS en fin de dose mesurée en position assise (FAS)

TAS en fin de dose mesurée en position assise [mmHg]		T80/H12,5 N = 347	T80/H25 N = 340
Début de l'étude :	Moyenne (ÉT)	147,4 (13,2)	147.9 (12.8)
Fin de l'étude :	Moyenne (ÉT)	141,8 (13,8)	139.5 (12.3)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	140,6 (0,7)	137.9 (0.7)
Changement à la fin de l'étude :	Moyenne (ÉT)	- 5,7 (11,0)	- 8.4 (10.6)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 7,1 (0,7)	- 9.8 (0.7)
Différence par rapport au T80/T12,5 :	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 2,7 (0,7)	
	IC 95 %	(- 4,2, - 1,2)	
	Valeur *p*	0,0003	

* Ajustée en fonction de la TAS en fin de dose mesurée en position assise au début de l'étude et des données regroupées pour le pays.

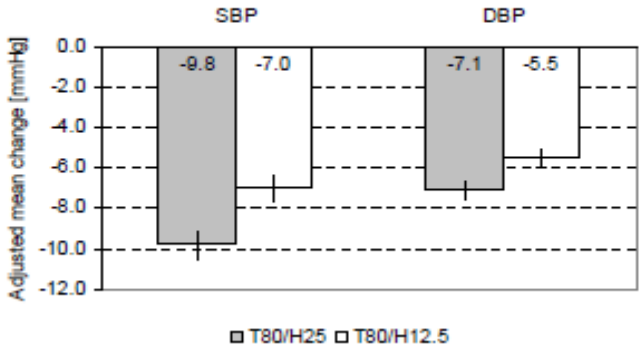


Figure 1 : Changement moyen ajusté (pour la valeur initiale et le pays) par rapport à la valeur initiale (avec SE) de la TA en fin de dose mesurée en position assise dans l'étude 502.480

Dans cette étude, les deux traitements étaient généralement bien tolérés comme l'indique une incidence semblable de la fréquence des effets indésirables entre le groupe T80/H12,5 (29,6 %) et le groupe T80/H25 (31,5 %), et les données obtenues corroboraient le profil d'innocuité connu de telmisartan et hydrochlorothiazide. Les effets indésirables fréquemment observés dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (incidence globale ≥ 1 % ou 8 patients) étaient : lombalgie (1,9 % des patients du groupe T80/H12,5 vs 2,0 % des patients du groupe T80/H25), bronchite (2,2 % vs 1,1 %), maux de tête (2,8 % vs 0,6 %), palpitations (1,4 % vs 0,9 %) et nasopharyngite (0,6 % vs 1,7 %). La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant un lien avec le médicament était également semblable (5,0 % pour le groupe T80/H12,5 et 5,7 % pour le groupe T80/H25). Deux effets indésirables graves considérés par les investigateurs comme étant d'origine médicamenteuse ont été signalés durant l'étude (bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré dans le groupe T80/H12,5 et flutter auriculaire dans le groupe T80/H25).

Études comparatives sur la biodisponibilité

Une étude ouverte, à répartition aléatoire, croisée, à quatre volets, à groupes parallèles, a été menée dans le but de comparer la biodisponibilité d'une administration orale unique de telmisartan (80 mg) et d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) soit sous forme de telmisartan et hydrochlorothiazide ou en monothérapie. Vingt sujets sains (10 hommes/10 femmes) ont participé à cette étude. Des mesures comparatives de l'exposition au telmisartan et à l'hydrochlorothiazide étaient fondées sur l'ASC et la C_{max}. Les résultats de cette étude indiquaient que la biodisponibilité du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide était semblable pour telmisartan et hydrochlorothiazide ou pour chaque composant administré seul.

La bioéquivalence moyenne conventionnelle, la bioéquivalence pondérée moyenne et la bioéquivalence individuelle (comme analyse secondaire) des variables pharmacocinétiques du telmisartan ont été évaluées au moyen d'une approche par moment pondérée. Pour ce qui est des variables pharmacocinétiques de l'HCTZ, la bioéquivalence moyenne conventionnelle a été évaluée. Les bornes supérieures de l'intervalle de confiance de 95 % unilatéral pour la mesure de la bioéquivalence pondérée moyenne (M_{as}) sont, à l'échelle de rapport, de 109,4 % et 113,8 % pour les variables pharmacocinétiques primaires $ASC_{0-\infty}$ et C_{max}, respectivement. Ces bornes supérieures des intervalles de confiance sont inférieures à la borne supérieure de la plage de bioéquivalence, soit 125 %. Par conséquent, la bioéquivalence pondérée moyenne en ce qui a trait aux variables $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} est illustrée. La bioéquivalence pondérée moyenne pour la variable secondaire $ASC_{0-48\ h}$ a également été illustrée. Les intervalles de confiance de 90 % pour le rapport moyen « test/référence » pour les variables pharmacocinétiques primaires $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} correspondent à 100 à 111,0 % et à 106,8 à 129,0 %, respectivement. L'intervalle de confiance pour l'$ASC_{0-\infty}$ se situe dans la plage de bioéquivalence de 80 à 125 %, alors que l'intervalle de confiance pour la C_{max} se situe dans la plage de bioéquivalence de 75 à 133 %. L'intervalle de confiance pour le rapport moyen « test/référence » pour la variable secondaire $ASC_{0-48\ h}$ se situe dans la plage de bioéquivalence de 80 à 125 %.

Tableau 18 : Résultats pour le telmisartan

Telmisartan (80 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique ajustée Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Association à dose fixe (Test)***	**Comprimés individuels (Référence)†**	**Rapport en % des moyennes géométriques ajustées**	**Intervalle de confiance de 90 %**
ASC_{0-48h} (ng•h/mL)	875,9 1158 (85,51)	820,7 1082 (83,46)	106,7	101,1 -112,7
$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	1034,5 1414 (92,50)	981,9 1364 (91,97)	105,4	100,0 - 111,0
Cmax (ng/mL)	196,4 251,5 (87,88)	167,3 207,0 (71,58)	117,4	106,8 - 129,0
tmax§ (h)	1,00 (0,50 - 2,00)	1,00 (0,50 -2,00)		
t½‡ (h)	24,12 (29,65)	24,73 (35,90)		

* Lot n° 9960326

† Comprimé oblong telmisartan à 80 mg, lot n° 9960326

§ exprimé comme étant la médiane (plage) seulement

‡ exprimée comme étant la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Pour l'hydrochlorothiazide, les intervalles de confiance de 90 % pour le rapport moyen «test/référence» pour les variables pharmacocinétiques primaires $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} sont de 91,8 à 109,5 % et de 90,8 à 107,4 %, respectivement. Les intervalles de confiance pour le rapport moyen «test/référence» pour la variable pharmacocinétique $ASC_{0-48\ h}$ est de 91,0 à 103,9 %. Tous les intervalles de confiance se situent dans la plage de bioéquivalence de 80 à 125 %.

Tableau 19 : Résultats pour l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide (12,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique ajustée Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Association à dose fixe (Test)***	**Comprimés individuels (Référence)†**	**Rapport en % des moyennes géométriques ajustées**	**Intervalle de confiance de 90 %**
ASC_{0-24h} (ng•h/mL)	478,1 493,9 (25,73)	467,2 475,04 (19,09)	102,3	97,3 - 107,6
$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	575,4 580,4 (27,46)	574,0 563,9 (19,85)	100,3	91,8 - 109,5
Cmax (ng/mL)	73,1 75,33 (26,14)	74,1 75,72 (26,61)	98,7	90,8 -107,4
tmax§ (h)	2,00 (1,00 - 3,00)	2,00 (1,00 - 3,00)		
t½‡ (h)	11,35 (43,10)	11,51 (36,33)		

* Lot n° 9960326

† Comprimé d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg, lot n° F4260

§ exprimé comme étant la médiane (plage) seulement

‡ exprimée comme étant la moyenne arithmétique (CV%) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez les animaux

L'effet du telmisartan administré en association avec l'hydrochlorothiazide a été examiné chez des rats spontanément hypertendus. Une administration orale répétée d'une dose de telmisartan de 3 mg/kg/jour pendant 5 jours à des rats conscients a réduit la tension artérielle moyenne (TAM) de façon significative et persistante, avec une diminution maximale de la TAM d'environ 36 mmHg. L'hydrochlorothiazide seul (10 mg/kg/jour) n'avait pas d'effet sur la tension artérielle dans ce modèle, mais lorsqu'il a été administré avec le telmisartan (3 mg/kg/jour), il a entraîné un effet antihypertenseur significativement plus prononcé que le telmisartan seul, avec une réduction maximale d'environ 53 mmHg. De plus, l'association de telmisartan/hydrochlorothiazide a amélioré la modification du bilan potassique comparativement à l'hydrochlorothiazide seul dans ce modèle.

Une légère augmentation significative de la fréquence cardiaque (~ 20 bpm) a été observée avec l'administration de l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide; cette augmentation est revenue aux valeurs témoins durant la période sans médicament.

Chez les humains

Interaction médicamenteuse – Telmisartan et hydrochlorothiazide

Une étude à répartition aléatoire, croisée, à trois volets, a été menée auprès de 14 sujets sains dans le but d'examiner le risque d'interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide lorsque ceux-ci sont administrés en association. Des doses orales d'hydrochlorothiazide seul (25 mg, 1 f.p.j. x 7), de telmisartan seul (160 mg, 1 f.p.j. x 7) ou d'une association des deux médicaments à ces doses respectives, par jour pendant 7 jours, ont été administrées. Les concentrations plasmatiques du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide ont été mesurées à l'état stationnaire. Selon une analyse comparative, on a conclu qu'il n'y avait aucune interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide lorsque ces agents étaient administrés en association.

Biodisponibilité

Voir ÉTUDES CLINIQUES, Études comparatives sur la biodisponibilité.

TOXICOLOGIE

Toxicité chronique

Telmisartan et hydrochlorothiazide

Des études sur la toxicité à l'aide de doses répétées pendant 26 semaines ont été menées chez des rats et des chiens. Ces études visaient à comparer les profils toxicologiques du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide administrés seuls, à ceux de l'association des deux médicaments.

Tableau 20 : Études sur la toxicité de doses répétées de telmisartan/hydrochlorothiazide

Espèces	Dose Telmisartan/HCTZ (mg/kg/jour)	Durée	CSETO (mg/kg/jour)
Rat (Chbb:THOM) (20/sexe/dose)	0/0 0,1/0,03 4/1,2 50/7,8 50/15,6 50/0 0/15,6	26 semaines	0,1/0,03
Chiens (Beagle) (4/sexe/dose)	0/0 0,25/0,08 1/0,31 4/0,63 4/1,25 4/0 0/1,25	26 semaines	0,25/0,08

HCTZ = hydrochlorothiazide
CSETO = concentration sans effet toxique observé

Des doses orales répétées de telmisartan avec ou sans hydrochlorothiazide, administrées pendant 26 semaines à des rats, ont provoqué une diminution prononcée et persistante, fonction de la dose, de la tension artérielle sans tachycardie réflexe. À la dose de 50 mg/kg de telmisartan, l'ajout d'hydrochlorothiazide a eu un effet additif sur l'effet antihypertenseur du telmisartan. Les changements cliniques de laboratoire et d'histopathologie étaient semblables à ceux observés lors d'études antérieures sur la toxicité chez des rats ayant reçu du telmisartan seul. Aucune nouvelle toxicité n'a essentiellement été observée avec l'ajout d'hydrochlorothiazide.

Chez les chiens, des doses orales répétées de telmisartan en association avec l'hydrochlorothiazide pendant 26 semaines ont entraîné une néphrotoxicité, ce qui corrobore des données obtenues avec d'autres études menées sur le telmisartan administré seul. L'ajout de 0,63 mg/kg d'hydrochlorothiazide à 4 mg/kg de telmisartan n'a pas intensifié la toxicité rénale, alors que l'ajout de 1,25 mg/kg d'hydrochlorothiazide a significativement augmenté la toxicité. L'exacerbation de néphrotoxicité chez cette espèce peut être réduite en administrant une solution salée.

Toxicité sur la reproduction

Telmisartan et hydrochlorothiazide : Une étude sur la toxicité du développement a été menée chez des rats à l'aide de doses orales de telmisartan et d'hydrochlorothiazide administrés en association (3,2/1,0, 15/4,7, 50/15,6 et 0/15,6 mg/kg/jour). Bien que les deux associations posologiques les plus élevées semblent avoir des effets plus toxiques sur les mères que chaque médicament administré seul, les résultats indiquent une absence de risque tératogène, fœtotoxique ou embryotoxique associé à l'association de telmisartan/hydrochlorothiazide aux doses testées chez ces animaux.

Telmisartan : Lors d'études sur la fertilité et la reproduction de rats mâles et femelles, aucun effet sur l'accouplement, les organes reproducteurs ni la fertilité chez les deux sexes ni sur les paramètres des portées n'a été observé à des doses orales de telmisartan de 5 à 100 mg/kg. Aucun risque tératogène ni embryotoxique chez les rats n'a été observé à des doses orales de ≤ 50 mg/kg administrées durant la gestation. Cependant, à des doses toxiques, des études non cliniques ont révélé que le telmisartan pouvait avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus élevé de résorptions tardives chez les lapines) et sur la croissance post-natale de la progéniture : poids corporel inférieur, ouverture retardée des yeux et taux de mortalité plus élevé.

Le telmisartan était décelable dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique de rats après l'administration de doses orales uniques de 1 mg/kg.

Hydrochlorothiazide : Des doses d'hydrochlorothiazide ont été administrées par voie orale à des souris et des rates gravides durant la période de gestation, à raison d'un maximum de 3000 et de 1000 mg/kg/jour, respectivement. Il n'y avait aucun signe de fœtotoxicité ni de tératogénicité.

L'hydrochlorothiazide n'exerçait aucun effet indésirable sur la fertilité des souris et des rats des deux sexes lors d'études durant lesquelles ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses de ≤100 et de ≤4 mg/kg, respectivement, avant l'accouplement et durant la période de gestation.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène ou mutagène de l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide n'a été menée. Des études ont toutefois été menées sur le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés seuls. Selon le profil d'innocuité préclinique de l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide et des études sur la pharmacocinétique humaine, il n'y a aucune indication d'interaction indésirable entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide.

Telmisartan

Le pouvoir carcinogène du telmisartan a été évalué lors d'études de deux ans sur l'effet de l'administration dans la nourriture de doses de 10, 100 et 1 000 mg/kg/jour chez des souris et de 3, 15 et 100 mg/kg/jour chez des rats. L'administration du médicament n'a pas influencé la période de survie dans aucune des études, et la mortalité pour cause de tumeur n'a pas augmenté. Aucune augmentation de l'incidence globale de tumeur et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes ou de tumeurs multiples n'a été observée avec l'administration du telmisartan.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet relatif au telmisartan sur les gènes ni les chromosomes. Ces dosages comprenaient des tests de mutagénicité bactérienne avec Salmonella *typhimurium* et E. *coli*, un test de mutation génique avec cellules CHO, un test cytogénétique avec des lymphocytes humains et un test du micronoyau de souris *in vivo*.

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des preuves incohérentes en matière d'activité cancérogène chez le rat et la souris, et des signes contradictoires en matière d'adénome hépatique chez la souris mâle à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans une étude chez le rat mais pas dans une autre. Les données

actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire quant à l'effet cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de systèmes d'essai in vitro et in vivo. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus in vitro, toutes les études in vivo ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les UVA in vitro et dans la peau des souris après traitement oral. On a donc conclu que, bien qu'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent in vivo, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques de la lumière UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

RÉFÉRENCES

McGill JB, Reilly PA. Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in black patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 2001; 24(1):66-72.

Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998;15(4):206-217.

Young CL, Dias VC, Stangier J. Multiple-dose pharmacokinetics of telmisartan and of hydrochlorothiazide following concurrent administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(12 Pt 1):1323-30.

Comprimés de Micardis® Plus (telmisartan et hydrochlorothiazide) , numéro de Control no # 242123, Monographie de Produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd (le 13 janvier , 2021).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

[Pr]ACH-Telmisartan HCTZ
Telmisartan/hydrochlorothiazide, Comprimés

Veuillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre ACH-TELMISARTAN HCTZ et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet d' ACH-TELMISARTAN HCTZ. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d' ACH-TELMISARTAN HCTZ.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :
ACH-TELMISARTAN HCTZ est une association de deux médicaments. Il est utilisé lorsque vous devez prendre deux médicaments pour traiter votre hypertension (tension artérielle élevée).

Comment agit ce médicament :
ACH-TELMISARTAN HCTZ contient une association de deux médicaments, le telmisartan et l'hydrochlorothiazide:

- Le telmisartan est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA par le nom de l'ingrédient médicinal qui se termine par « **-SARTAN** ». Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament servant à éliminer l'eau du corps) qui stimule la production d'urine. Ce médicament abaisse la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais permet plutôt de la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre ACH-TELMISARTAN HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :
Ne prenez pas ACH-TELMISARTAN HCTZ si vous :

- êtes allergique au telmisartan, à l'hydrochlorothiazide ou à tout ingrédient non médicinal contenu dans la préparation;
- êtes allergique aux médicaments dérivés du sulfonamide (sulfa)) - la majorité de ces médicaments comportent un ingrédient médicinal qui se termine par « MIDE ». Ces médicaments comprennent d'autres diurétiques (médicaments servant à éliminer l'eau du corps);
- avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (médicament de la même catégorie que MICARDIS), c'est-à-dire enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler). Le cas échéant, vous devez le mentionner à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte. La prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ pendant la grossesse peut entraîner des lésions et même causer la mort de votre bébé;
- allaitez, car ACH-TELMISARTAN HCTZ passe dans le lait maternel;
- êtes allergique à certains sucres (fructose, lactose et/ou sorbitol);
- prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskiren (tel que Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale;
- avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose;
  - déficit en lactase de Lapp;
  - malabsorption du glucose- galactose

  car le lactose est un ingrédient non médicinal d' ACH-TELMISARTAN HCTZ.

Ingrédients médicinaux :
Telmisartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux :
amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxyde de sodium, lactose monohydraté, méglumine, mannitol, oxyde de fer jaune (pour le comprimé à 80/ 25 mg seulement, oxyde de fer rouge (pour le comprimé à 80/12,5 mg seulement), povidone et stéarate de magnésium.

Présentation :
Comprimés à 80 mg/12,5 mg et à 80 mg/25 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse
ACH-Telmisartam HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous prenez ACH-TELMISARTAN HCTZ, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser ACH-TELMISARTAN HCTZ, informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous:

- êtes allergique à tout médicament utilisé pour

abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline;
- avez une valvule cardiaque ou une artère rétrécie;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint de diabète, d'une maladie du foie ou du rein;
- prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, tel que Rasilez, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association de ce type de médicament et d'ACH-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandée.
- prenez un IECA, êtes atteint de lupus ou de goutte;
- êtes sous dialyse;
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de sudation excessifs;
- prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (servant à éliminer l'eau du corps);
- suivez un régime à teneur réduite en sel;
- êtes âgé de moins de 18 ans;
- devez subir une opération et une anesthésie générale (même chez le dentiste); avisez le médecin ou le dentiste que vous prenez ACH-TELMISARTAN HCTZ car l'anesthésie générale peut causer une chute subite de la tension artérielle;
- avez une intolérance à certains sucres.
- avez déjà eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- présentez un risque accru de développer un cancer de la peau, car vous avez le teint pâle, avez facilement des coups de soleil, ou prenez des immunosuppresseurs.

Risque de cancer de la peau :
- ACH-TELMISARTAN HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traité avec ACH-TELMISARTAN HCTZ depuis longtemps (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement par ACH-TELMISARTAN HCTZ:
  - Inspectez régulièrement votre peau pour l'apparition de toute nouvelle lésion. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, la poitrine et le dos.
  - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.
  - Informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme une bosse, une tache, une excroissance ou une croûte) pendant votre traitement.

L'hydrochlorothiazide contenu dans ACH-TELMISARTAN HCTZ peut causer des troubles soudains des yeux :
- Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble.
- Glaucome : augmentation de la pression ou douleur dans les yeux. Non traitée, cette affection peut entraîner une perte permanente de la vue.

Ces troubles des yeux sont causés par le médicament et peuvent survenir dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ACH-TELMISARTAN HCTZ.

Vous pouvez être plus sensible au soleil en prenant ACH-TELMISARTAN HCTZ. Vous devriez limiter l'exposition à la lumière du soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Conduire et utiliser des machines : Avant d'effectuer des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à ACH-TELMISARTAN HCTZ. Un étourdissement, une sensation de tête légère ou un évanouissement peut se produire surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Ce qui suit peut interagir avec ACH-TELMISARTAN HCTZ :
- hormone adrénocorticotrope utilisée pour traiter le syndrome de West;
- alcool, barbituriques (somnifères) ou narcotiques (antidouleurs puissants). Ces substances peuvent causer une faible tension artérielle et des étourdissements lorsque vous vous levez debout;
- amphotéricine B, un antifongique;
- médicaments contre le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- antidiabétiques, comme l'insuline et les médicaments à prise orale;

- résines des acides biliaires utilisées pour abaisser le cholestérol, comme les résines de cholestyramine et de colestipol;
- autres médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (servant à éliminer l'eau du corps), les produits à base d'aliskiren (comme Rasilez) ou les IECA. Utilisés en association avec ACH-TELMISARTAN HCTZ, ceux-ci peuvent causer une tension artérielle très faible;
- suppléments de calcium ou de vitamine D;
- corticostéroïdes pour traiter la douleur et l'enflure articulaires;
- digoxine, médicament pour le cœur;
- médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, y compris l'atropine, le métoclopramide et le dompéridone;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate;
- médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol et le probénécide;
- lithium, utilisé pour traiter les troubles bipolaires;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure. par exemple: l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- relaxants musculaires utilisés pour soulager les spasmes musculaires comme le tubocurare;
- amines pressives (p. ex., norépinéphrine);
- warfarine.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Prenez ACH-TELMISARTAN HCTZ conformément aux directives du médecin. Il est recommandé de prendre la dose du médicament environ à la même heure tous les jours, de préférence le matin.

ACH-TELMISARTAN HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture, mais doit être pris de la même façon chaque jour. Si la prise d'ACH-TELMISARTAN HCTZ cause un malaise à l'estomac, on peut le prendre avec de la nourriture ou du lait.

Dose habituelle pour adultes :
La dose recommandée d'ACH-TELMISARTAN HCTZ est d'un comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d' ACH-Telmisartan HCTZ, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Omission de dose :
Si vous avez oublié de prendre votre dose dans la journée, prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleur dans le dos ou les jambes, crampes musculaires, douleur articulaire, spasmes musculaires, douleur, faiblesse, agitation;
- mal de tête, anxiété, étourdissements, sensation de picotement dans les doigts;
- diarrhée, constipation, nausées, vomissements, malaise gastrique, douleur abdominale, flatulence, perte d'appétit, hypertrophie des glandes dans la bouche;
- sécheresse de la bouche;
- rash, eczéma, éruption cutanée, saignement sous la peau, taches rouges sur la peau;
- somnolence, insomnie, fatigue;
- troubles visuels;
- infection des voies respiratoires supérieures;
- baisse de la libido.
- baisse du nombre de plaquettes dans le sang, ce qui augmente le risque de saignement ou de bleus (petites marques rouge-violet dans la peau ou d'autres tissus causées par un saignement);
- faible taux de magnésium dans le sang;
- taux élevé de calcium dans le sang;
- élévation du taux de pH (déséquilibre acido-basique) causée par un faible taux de chlorure dans le sang.

Si vous ressentez ces effets de façon intense, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

ACH-TELMISARTAN HCTZ peut entraîner des résultats anormaux à certains tests de sang. Votre médecin décidera quand ces tests devront être effectués et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/ effet		Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Courant	**Diminution de la tension artérielle :** étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère Pouvant se manifester lorsqu'on se lève debout.	√		
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		√	
	Douleur à la poitrine		√	
	Cancer de la peau autre que le mélanome: bosse ou tache sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		√	
Peu courant	**Trouble du rein :** changement dans la fréquence du besoin d'uriner, nausées, vomissements, membres enflés, fatigue		√	
	Diminution des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√	
	Taux élevé de sucre dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim	√		
	Infections des voies urinaires (cystite) : besoin fréquent d'uriner ou douleur en urinant, malaise		√	
Rare	**Dépression :** humeur déprimée, perte d'intérêt pour les activités, changement de l'appétit et des habitudes de sommeil	√		
	Hausse ou baisse du potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et malaise généralisé		√	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Troubles des yeux : - **Myopie :** difficulté soudaine à voir loin ou vision trouble - **Glaucome :** augmentation de la pression dans les yeux, douleur dans les yeux			√
	Faible taux de sucre dans le sang : tremblements battements de cœur irréguliers, transpiration, faim, étourdissements		√	
	Baisse des plaquettes: ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
Inconnu	**Réaction allergique :** éruption, urticaires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire ou urine brun foncé			√
	Troubles du rythme		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/ effet	Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
ou de la fréquence cardiaques : battements rapides ou irréguliers du cœur			
Septicémie (empoisonnement du sang) : frissons, confusion, fièvre ou température basse du corps, tremblements, battements de coeur irréguliers (possiblement mortelle)		√	
Nécrolyse épidermique toxique : desquamation grave de la peau, surtout dans la bouche et les yeux			√
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui persiste et s'intensifie en position couchée, nausées, vomissements		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par ACH-Telmisartan, veuillez communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

ACH-Telmisartan HCTZ doit être entreposé à la température de la pièce (entre 15 et 30 °C) dans l'emballage fourni par votre médecin ou votre pharmacien à l'abri de l'humidité excessive. Ne retirez les comprimés de la bouteille qu'immédiatement avant de les prendre.

ACH-Telmisartan HCTZ doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-Telmisartan HCTZ, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp); ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Accord Healthcare Inc.,
3535 boul. St. Charles
Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision : le 22 janvier 2021