

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-TELMISARTAN HCTZ**

Comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 80 mg de telmisartan (sous forme de telmisartan sodique) / 12,5 mg  
d'hydrochlorothiazide, destinés à la voie orale

Comprimés, 80 mg de telmisartan (sous forme de telmisartan sodique) / 25 mg  
d'hydrochlorothiazide, destinés à la voie orale

Norme Teva

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II / Diurétique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
Canada  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 6 février 2012

Date de révision :  
Le 24 février 2023

N° de contrôle de la présentation : 267285

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	10/2021
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	02/2023
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>	02/2023
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	02/2023

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Cas particuliers .....	16
7.1.1 Grossesse .....	17
7.1.2 Allaitement .....	18
7.1.3 Enfants .....	18
7.1.4 Personnes âgées .....	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	26
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	27
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	30
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>32</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	32
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	32
9.3 Interactions médicament-comportement .....	32
9.4 Interactions médicament-médicament .....	32
9.5 Interactions médicament-aliments .....	40
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	40

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	41
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>41</b>
10.1	Mode d'action .....	41
10.2	Pharmacodynamie.....	42
10.3	Pharmacocinétique .....	44
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>47</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>47</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>48</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>50</b>
14.1	Essais cliniques, par indication .....	50
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	57
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>63</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>63</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>67</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>68</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TEVA-TELMISARTAN HCTZ (80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients pour qui l'association de telmisartan et d'hydrochlorothiazide est considérée comme appropriée.

TEVA-TELMISARTAN HCTZ (80 mg de telmisartan / 25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement des patients dont la tension artérielle ne répond pas adéquatement à l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ à 80 mg / 12,5 mg ou pour celui des patients chez qui la tension artérielle a déjà été stabilisée par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Ces associations à teneurs fixes ne sont pas indiquées pour le traitement initial ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.1 Enfants

- **Enfants (< 18 ans)** : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. En conséquence, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Bien qu'il ne soit pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées, il ne faut pas négliger le fait que certaines d'entre elles sont plus sensibles au médicament.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les contextes suivants :

- l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris le composant telmisartan de TEVA-TELMISARTAN HCTZ – et de médicaments

contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine](#) et [Fonction rénale](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

- chez les patients hypersensibles à ce médicament, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant (pour obtenir la liste complète, consultez la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie);
- chez les femmes enceintes (voir [7.1.1 Grossesse](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#));
- chez les patients atteints d'anurie, en raison de l'hydrochlorothiazide;
- chez les patients présentant un trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose
- **Sorbitol** : Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ de 80 mg / 12,5 mg renferment 56,74 mg de sorbitol par dose quotidienne maximale recommandée;
  - Le sorbitol est une source de fructose.
- chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, p. ex. galactosémie, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose
  - **Lactose** : Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ de 80 mg / 12,5 mg et de 80 mg / 25 mg renferment respectivement 175,10 mg et 354,20 mg de lactose monohydraté.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (ARA) durant la grossesse peut entraîner des lésions fœtales, voire causer la mort du fœtus. Par conséquent, en cas de grossesse, l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible (voir [7.1 Cas particuliers](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut être substitué aux produits individuels chez les patients dont la tension artérielle a été stabilisée par l'administration séparée de telmisartan à 80 mg et d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg, comme décrit ci-dessous.

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide) ne doit pas être utilisé pour le traitement initial.
- TEVA-TELMISARTAN HCTZ (80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour peut être substitué au traitement monothérapeutique des patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée adéquatement par l'administration de 80 mg de telmisartan.
- TEVA-TELMISARTAN HCTZ (80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour peut être substitué au traitement combiné des patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée adéquatement par l'administration TEVA-TELMISARTAN HCTZ (80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide).

#### Telmisartan en monothérapie

La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur s'observe en moins de deux semaines et, en règle générale, la réduction maximale est atteinte au bout de quatre. S'il faut réduire davantage la tension artérielle, on peut aussi administrer un diurétique thiazidique.

Aucun ajustement initial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, mais on ne doit pas exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament. Une réduction marquée des concentrations plasmatiques de telmisartan a été observée chez des patients sous hémodialyse.

#### Patients sous diurétiques

L'administration de telmisartan, chez les patients qui prennent des diurétiques, doit être amorcée avec prudence, car la volémie de ces derniers peut être plus faible, ce qui risque de les exposer à l'hypotension en cas de traitement antihypertenseur additionnel. Si possible, il faut interrompre l'administration de tous les diurétiques deux ou trois jours avant le début du traitement par le telmisartan, cela afin de réduire le risque d'hypotension ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension](#)). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par les diurétiques, on administrera alors le telmisartan avec précaution, tout en

surveillant étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

### **Considérations relatives à des cas particuliers**

#### **Insuffisance rénale**

TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut être administré selon le schéma posologique habituel tant et aussi longtemps que la clairance de la créatinine du patient demeure > 30 mL/min. Comme les diurétiques de l'anse sont préférables aux diurétiques thiazidiques en cas d'insuffisance rénale grave, TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.

#### **Insuffisance hépatique**

La dose de départ recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est de 40 mg de telmisartan. TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique grave.

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. En conséquence, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées, mais il faut garder à l'esprit que certaines d'entre elles peuvent être plus sensibles au médicament.

#### **Interruption du traitement**

En cas de présomption de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), il faut interrompre l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ et administrer un traitement approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Hyperazotémie](#)).

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

En cas d'hypercalcémie importante, il faut interrompre l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ et procéder à une évaluation de la fonction parathyroïdienne ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hydrochlorothiazide](#)).

Si des signes de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue ou la glotte se manifestent, il faut interrompre l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ immédiatement, et le patient doit recevoir les soins médicaux appropriés et être suivi de près jusqu'à ce que l'enflure disparaisse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Lupus érythémateux disséminé](#)).

L'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

#### **4.4 Administration**

TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut se prendre avec ou sans aliments, mais il doit de préférence être administré de la même manière chaque fois. Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ sont destinés à l'administration orale unique quotidienne et doivent être pris entiers, avec du liquide.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose a été oubliée, la prochaine doit être prise à l'heure habituelle. On ne doit pas prendre deux doses à la fois pour se reprendre.

### **5 SURDOSAGE**

On possède peu de données concernant le surdosage par des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide chez l'être humain. Les électrolytes et la créatinine sériques doivent être surveillés fréquemment. En cas d'hypotension, il faut placer la victime en décubitus dorsal et procéder à une recharge hydrosodée rapidement. Dans le cas des constituants individuels des comprimés, on dispose des renseignements ci-dessous.

#### ***Telmisartan***

D'après les données limitées dont on dispose, les principales manifestations du surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; des cas de bradycardie résultant de la stimulation parasympathique (vagale) ont également été observés. En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien.

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

#### ***Hydrochlorothiazide***

Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop élevées sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une



déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient a également reçu des digitaliques, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques.

Le telmisartan n'est ni dialysable ni éliminé par hémodialyse. On ignore quelle quantité d'hydrochlorothiazide est éliminée par hémodialyse.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 80 mg / 12,5 mg Comprimés de 80 mg / 25 mg	Eau purifiée, hydroxyde de sodium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune (80 mg / 25 mg seulement), oxyde de fer rouge (80 mg / 12,5 mg seulement), sorbitol, stéarate de magnésium et talc.

Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ de 80 mg / 12,5 mg : Comprimés à double couche de couleur rouge et blanche à blanc cassé, en forme de capsule, et portant en relief les inscriptions « rph » d'un côté et « T91 » de l'autre.

Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide, 80 mg / 12,5 mg) sont offerts en flacons de 100 et 500 comprimés ainsi qu'en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ de 80 mg / 25 mg : Comprimés à double couche de couleur jaune et blanche à blanc cassé, en forme de capsule, et portant en relief les inscriptions « T92 » du côté jaune et « rph » de l'autre.

Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide, 80 mg / 25 mg) sont offerts en flacons de 100 comprimés ainsi qu'en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

TEVA-TELMISARTAN HCTZ est offert sous forme de comprimés combinés oraux renfermant 80 mg de telmisartan et 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] à la suite d'un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité, Hydrochlorothiazide](#)).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) [voir [E 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)].

### **Appareil cardiovasculaire**

#### Déplétion volumique et/ou sodique

L'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut provoquer une hypotension symptomatique chez les patients présentant une déplétion volumique en raison d'un traitement diurétique, d'une restriction de l'apport sodé, de la dialyse ou encore de diarrhée ou de vomissements. Il convient donc de corriger ces problèmes – en particulier la déplétion volumique ou sodée – avant d'amorcer le traitement. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement par telmisartan sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle.

## Cardiopathie ischémique

Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients atteints d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

## 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

Il a été démontré que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), tels que le composant telmisartan de TEVA-TELMISARTAN HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskirène 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 de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-TELMISARTAN HCTZ en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le composant telmisartan de TEVA-TELMISARTAN HCTZ, et d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine, tels que les IECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

## **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont pas été étudiés. Cependant, les personnes qui doivent conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines doivent savoir que la prise d'antihypertenseurs occasionne parfois des étourdissements, une syncope ou des vertiges.

Les patients qui ressentent de tels effets indésirables doivent s'abstenir d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

## **Système endocrinien et métabolisme**

## Déséquilibres électrolytique et métabolique

### *Telmisartan et hydrochlorothiazide*

Aucun cas d'hyperkaliémie n'a été observé dans les essais cliniques contrôlés sur l'administration du telmisartan (80 mg) sous forme de produit combiné avec l'hydrochlorothiazide (12,5 mg), mais 1,4 % des patients ayant reçu cette association ont présenté une hypokaliémie. Nul n'a cependant été obligé d'interrompre le traitement en raison d'hypokaliémie. L'absence de variation significative des taux de potassium sérique peut être due au fait que le mécanisme d'action du telmisartan sur l'excrétion rénale du potassium s'oppose à celui de l'hydrochlorothiazide.

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'entremise d'un traitement d'appoint peut entraîner une hausse de la fréquence d'hypotension chez les patients dont la tension artérielle est maîtrisée.

### *Hydrochlorothiazide*

On recommande, durant l'administration de diurétiques thiazidiques, d'effectuer des mesures périodiques des électrolytes sériques, à intervalles appropriés, afin de déceler, le cas échéant, une perturbation du bilan électrolytique. Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez tous les patients sous diurétiques thiazidiques, notamment l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'alcalose hypochlorémique. Il est particulièrement important de mesurer les électrolytes sériques et urinaires chez les patients qui ont des vomissements excessifs ou qui reçoivent des liquides par voie parentérale.

Une hypokaliémie peut survenir, en particulier en cas de diurèse subite, en présence de cirrhose grave ou après un traitement prolongé. Peut également contribuer à l'hypokaliémie une perturbation de l'apport électrolytique oral. L'hypokaliémie peut induire des arythmies cardiaques, augmenter la sensibilité du cœur aux effets toxiques des digitaliques ou entraîner une réponse exagérée à ces agents (p. ex. augmentation de l'irritabilité des ventricules).

Une hyponatrémie de dilution peut survenir par temps chaud chez les patients œdémateux, problème dont le traitement adéquat consiste en une restriction liquidienne plutôt qu'en un apport de sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. En cas de déplétion sodée franche toutefois, le traitement de choix est la recharge en sodium.

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion du calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium, ce qui peut favoriser l'hypomagnésémie.

L'administration de diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter une crise de goutte aiguë chez certains patients.

Les besoins en insuline peuvent changer durant un traitement par diurétiques thiazidiques et un diabète, jusque-là latent, peut devenir manifeste.

L'administration de diurétiques thiazidiques a été associée à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

### Diabète

Chez les patients diabétiques qui suivent un traitement antihypertenseur et présentent une coronaropathie non diagnostiquée, le risque d'infarctus du myocarde mortel et de décès d'origine cardiovasculaire soudain peut être plus élevé. Chez les patients atteints de diabète, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée pouvant comprendre une épreuve d'effort afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant d'amorcer le traitement antihypertenseur par TEVA-TELMISARTAN HCTZ.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Insuffisance hépatique

Étant donné que la majeure partie du telmisartan est éliminée par excrétion biliaire, la clairance du composé peut être plus faible chez les patients présentant un trouble obstructif des voies biliaires ou atteints de cholestase ou d'insuffisance hépatique, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition générale. TEVA-TELMISARTAN HCTZ doit donc être employé avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie étant à envisager chez ces patients, il s'ensuit que chacun des produits doit alors être administré séparément.

TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie évolutive, car un déséquilibre hydro-électrolytique, même mineur, peut précipiter un coma hépatique ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

## **Systeme immunitaire**

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide (constituant de TEVA-TELMISARTAN HCTZ) peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

### Lupus érythémateux disséminé

On a signalé que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé.

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

Lorsque l'œdème touche uniquement le visage et les lèvres, l'enflure se résorbe habituellement sans traitement, mais l'administration d'antihistaminiques peut être utile pour soulager les symptômes. Lorsque l'œdème touche la langue, la glotte ou le larynx et est susceptible d'obstruer les voies respiratoires, un traitement approprié (comprenant l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL de solution d'épinéphrine à 1:1000) devrait être instauré sans tarder ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Les patients ayant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux ARA ou ayant déjà présenté un œdème de Quincke avec la prise d'ARA ne devraient pas recevoir de traitement par TEVA-TELMISARTAN HCTZ ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Ensemble des essais cliniques, Système immunitaire, Fréquence inconnue : œdème de Quincke](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pour des renseignements sur la surveillance du traitement et les épreuves de laboratoire spécifiques, voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Système endocrinien et métabolisme, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Fonction rénale](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## **Ophtalmologie**

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution soudaine et marquée de l'acuité visuelle, une vue embrouillée 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 à interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait s'avérer nécessaire si l'on ne parvient pas à maîtriser la pression intraoculaire. Les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

## **Fonction rénale**

### Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on peut s'attendre à observer des modifications de la fonction rénale chez certaines personnes vulnérables.

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. utilisation concomitante d'un ARA et d'un IECA ou d'aliskirène, un inhibiteur spécifique de la rénine) et le traitement par des médicaments qui inhibent ce système ont été liés à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque. L'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ doit être précédée d'une évaluation appropriée de la fonction rénale chez ce type de patients.

Dans les études sur les IECA, une augmentation de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang a été observée chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales. Bien qu'on ne possède pas de données sur l'administration prolongée du telmisartan chez ces patients, on doit s'attendre à un effet semblable à celui observé avec les IECA.

Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/min).

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les insuffisants rénaux.

On ne possède pas d'expérience sur l'administration du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

L'utilisation d'ARA – y compris le composant telmisartan de TEVA-TELMISARTAN HCTZ – ou d'IECA en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

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

### Hyperazotémie

L'hydrochlorothiazide contenu dans TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Étant donné que ce médicament est principalement excrété dans l'urine, un effet cumulatif peut se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Les effets de ce médicament (sous forme de combinaison à doses fixes ou de ses composants individuels) sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

### **Appareil respiratoire**

#### Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas de toxicité respiratoire aiguë, comprenant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Généralement, l'œdème pulmonaire se développe quelques minutes à quelques heures après la prise de l'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comprennent une dyspnée, de la fièvre, une détérioration pulmonaire et l'hypotension. On ne devrait pas administrer d'hydrochlorothiazide aux patients qui ont déjà été victimes de SDRA après la prise de ce médicament (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Interruption du traitement](#)).

### **Peau**

#### Photosensibilité

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

### **7.1 Cas particuliers**



### 7.1.1 Grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone comportent un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales s'ils sont employés pendant la grossesse.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine (ARA) n'est pas recommandée durant la grossesse; on ne devrait pas entreprendre un tel traitement chez une femme enceinte. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant le premier trimestre de la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux BRA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

Les études non cliniques menées avec le telmisartan n'ont pas révélé d'effet tératogène, mais une toxicité fœtale a été observée.

On sait que l'utilisation d'un ARA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants.

Les données sur l'emploi d'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 mode d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse pourrait compromettre l'irrigation fœto-placentaire et avoir des effets sur le fœtus et le nouveau-né tels qu'un ictère, un trouble de l'équilibre électrolytique, une jaunisse et une thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ni la prééclampsie, car ce traitement comporte un risque de

diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire et n'a pas d'effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne devrait pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes.

Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique (prééclampsie) et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils sont utiles dans le traitement de cette affection.

On ne possède pas de données cliniques sur l'utilisation des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide durant la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

L'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ est contre-indiquée durant l'allaitement, car bien qu'on ignore si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, des taux importants ont été décelés dans le lait de rates allaitantes. Les études menées chez les animaux montrent que le telmisartan est excrété dans le lait maternel. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement. Le telmisartan se retrouve en petites quantités dans le lait maternel humain.

### **7.1.3 Enfants**

#### **Enfants (< 18 ans)**

D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants. En conséquence, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

### **7.1.4 Personnes âgées**

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Parmi tous les patients (n = 1725) ayant reçu l'association telmisartan et hydrochlorothiazide dans les essais cliniques, 348 (20,2 %) avaient entre 65 et 74 ans et 78 (4,5 %) avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et les jeunes patients en ce qui a trait au profil d'innocuité et d'efficacité, mais on ne peut écarter la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament que d'autres.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

## 8.1 Aperçu des effets indésirables

### *Emploi du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide en association*

Dans l'ensemble, la fréquence et le type d'effets indésirables signalés avec les comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide (à 80 mg / 25 mg) étaient comparables à ceux observés avec les comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide (à 80 mg / 12,5 mg). Ces effets indésirables n'étaient ni dose-dépendants, ni en corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients.

L'innocuité de l'association telmisartan et hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1725 patients, dont 716 ont été traités pendant plus de six mois et 420 pendant plus d'un an. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé dans les essais cliniques où les constituants individuels ont été administrés en association. Les effets secondaires observés se sont en effet limités à ceux ayant été signalés antérieurement avec chacun des constituants — telmisartan et hydrochlorothiazide — administrés seuls. En général, le traitement combiné a été bien toléré. La plupart des réactions indésirables étaient bénignes et de courte durée et n'ont pas imposé l'arrêt du traitement.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Le tableau ci-après présente la liste des effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  chez les patients ayant reçu l'association telmisartan et hydrochlorothiazide à 80 mg / 12,5 mg, peu importe s'ils ont un lien ou non avec les médicaments. Les résultats présentés proviennent de deux études pivots. La première, de méthodologie factorielle, a comparé les effets de diverses doses de telmisartan et d'hydrochlorothiazide administrés concomitamment sous forme de comprimés avec ceux de l'administration de telmisartan, d'hydrochlorothiazide ou d'un placebo seuls. La seconde étude a comparé les effets de l'administration de l'association à doses fixes de telmisartan et d'hydrochlorothiazide à 80 mg / 12,5 mg avec ceux de l'administration de 80 mg de telmisartan seul.

**Tableau 2 – EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS CHEZ ≥ 1 % DES PATIENTS AYANT REÇU L'ASSOCIATION TELMISARTAN ET HYDROCHLOROTHIAZIDE À 80 mg / 12,5 mg DANS LES ESSAIS CLINIQUES PIVOTS**

	Telmisartan / HCTZ 80 mg / 12,5 mg (n = 320) %	Telmisartan 80 mg (n = 322) %	HCTZ 12,5 mg (n = 75) %	Placebo (n = 74) %
Total pour l'ensemble des effets indésirables	39,1	41,3	46,7	41,9
Système nerveux autonome Sudation accrue	1,3	0,3	0	0
Organisme entier Dorsalgie Fatigue Symptômes pseudogrippaux Douleur	1,6 2,8 1,6 2,2	2,5 2,2 1,2 2,2	1,3 4,0 2,7 4,0	0 1,4 1,4 6,8
Systèmes nerveux central et périphérique Étourdissements Céphalées	6,9 2,5	3,7 4,0	2,7 13,3	1,4 16,2
Appareil digestif Douleurs abdominales Diarrhée Nausées	1,6 4,1 1,6	0,9 1,6 0,9	0 0 1,3	0 0 0
Appareil respiratoire Pharyngite Infection des voies respiratoires supérieures	1,6 2,5	0,3 3,7	0 9,3	0 6,8

HCTZ = hydrochlorothiazide

Remarque : La colonne telmisartan 80 mg ne comprend pas les résultats du traitement ouvert par le telmisartan à 80 mg.

D'autres effets secondaires ont été signalés dans les essais cliniques sur l'utilisation du telmisartan en association avec l'hydrochlorothiazide. La liste ci-dessous les présente par système ou appareil.

**Appareil digestif** : Dyspepsie, gastrite, troubles gastro-intestinaux

**Appareil locomoteur** : Myalgie, arthralgie

**Appareil respiratoire :** Bronchite, sinusite, détresse respiratoire, pneumonie interstitielle

**Appareil urinaire :** Infection des voies urinaires

**Organisme entier :** Allergie, douleur dans les jambes

**Peau et annexes cutanées :** Eczéma, troubles cutanés

**Systèmes nerveux central et périphérique :** Vertige

**Troubles du système nerveux :** Troubles du sommeil

**Troubles du système reproducteur et des seins :** Dysfonction érectile

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Hypokaliémie, perte de la maîtrise du diabète, hyperuricémie

**Troubles psychiques :** Anxiété

Dans les essais contrôlés menés chez 1017 patients, 0,3 % des patients ayant reçu du telmisartan (80 mg) en association avec de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) ont dû interrompre le traitement en raison d'hypotension.

La fréquence des effets secondaires était à peu près la même chez les hommes et les femmes, les personnes âgées et les jeunes ainsi que chez les personnes de race noire et les patients d'autres races.

#### **Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques**

L'administration de telmisartan en association avec l'hydrochlorothiazide, dans les essais contrôlés, n'a que rarement été associée à des variations cliniquement importantes des paramètres standards de laboratoire.

**Tableau 3 Paramètres de laboratoire observés chez les patients ayant reçu du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide en association**

<b>Paramètre de laboratoire</b>	<b>Pourcentage (%) des patients ayant reçu l'association telmisartan et hydrochlorothiazide</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Augmentation de l'azote uréique du sang ( $\geq 11,2$ mg/dL)	2,8	Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'augmentation de l'azote uréique du sang.
Augmentation de la créatinine sérique	1,4	Aucun patient n'a interrompu le traitement en

Paramètre de laboratoire	Pourcentage (%) des patients ayant reçu l'association telmisartan et hydrochlorothiazide	Commentaire clinique
(≥ 0,5 mg/dL)		raison d'augmentation de la créatinine.
Diminution de l'hémoglobine (≥ 2 g/dL)	1,2	Les variations de l'hémoglobine n'ont pas été considérées comme cliniquement importantes et nul n'a interrompu le traitement en raison d'anémie.
Diminution de l'hématocrite (≥ 9 %)	0,6	Les variations de l'hématocrite n'ont pas été considérées comme cliniquement importantes et nul n'a interrompu le traitement en raison d'anémie.

**Exploration fonctionnelle hépatique :** Des cas occasionnels d'élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été observés, mais aucun patient sous l'association telmisartan / hydrochlorothiazide n'a interrompu le traitement en raison d'anomalie de la fonction hépatique.

**Électrolytes sériques :** Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### **Telmisartan**

D'autres effets indésirables ont été signalés avec l'emploi du telmisartan dans le traitement de l'hypertension dans les essais cliniques, ou encore chez des patients de ≥ 50 ans fortement exposés au risque d'effets indésirables cardiovasculaires.

L'innocuité du telmisartan a été évaluée dans 27 essais cliniques menés chez 7968 patients. Parmi ceux-ci, 5788 patients ont reçu du telmisartan en monothérapie, dont 1058 pendant ≥ 1 an, et 1395 ont été traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo.

Les manifestations indésirables suivantes, potentiellement graves, ont rarement été signalées avec le telmisartan lors d'essais cliniques contrôlés : syncope et hypotension. Aucun effet secondaire sérieux de fréquence ≥ 0,1 % n'a été signalé chez les patients sous telmisartan dans les essais contrôlés par placebo.

## **Ensemble des essais cliniques**

Les effets indésirables suivants proviennent de 27 essais cliniques menés chez 5788 patients hypertendus ayant été traités par le telmisartan. Ils ont été classés par catégories selon une fréquence définie comme suit : effets très courants ( $\geq 1/10$ ), effets courants ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), effets peu courants ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), effets rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), effets très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Organisme entier, Généralités**

Courants :	Douleur thoracique, maladie pseudogrippale, symptômes d'infection (p. ex. infection des voies urinaires, cystite), fatigue, conjonctivite
Peu courants :	Hyperhidrose, asthénie (faiblesse)

### **Sang et système lymphatique**

Peu courant :	Anémie
Rare :	Thrombocytopénie
Fréquence inconnue :	Éosinophilie

### **Appareil cardiovasculaire**

Courants :	Œdème, palpitations
Peu courants :	Bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension
Rare :	Tachycardie

### **Systèmes nerveux central et périphérique**

Très courant :	Céphalée
Courants :	Étourdissements, insomnie
Peu courant :	Vertige

### **Troubles ophtalmiques**

Rare :	Trouble de la vue
--------	-------------------

### **Appareil digestif**

Courants :	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, constipation, gastrite
Peu courants :	Sécheresse de la bouche, flatulence, vomissements
Rare :	Malaise abdominal

### **Troubles hépatobiliaires**

Rares :	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique* * La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique et de trouble hépatique signalés avec le telmisartan en pharmacovigilance sont survenus chez des patients japonais, un groupe plus susceptible
---------	---

de présenter ces manifestations indésirables.

### **Systeme immunitaire**

Rare : Hypersensibilité, lupus érythémateux disséminé\*  
\* Selon les données de pharmacovigilance.  
Fréquence Réaction anaphylactique, œdème de Quincke  
inconnue :

### **Infections et infestations**

Peu courants : Infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire  
Fréquence Septicémie, y compris des cas mortels  
inconnue :

### **Épreuves de laboratoire**

Peu courant : Hausse de la créatininémie  
Rares : Augmentation de l'acide urique du sang, élévation des enzymes  
hépatiques, hausse de la créatine-phosphokinase sanguine,  
diminution de l'hémoglobine

### **Troubles métaboliques et nutritionnels**

Peu courant : Hyperkaliémie  
Rare : Hypoglycémie (chez les diabétiques)

### **Appareil locomoteur**

Courants : Arthralgie, spasmes musculaires (crampes dans les jambes) ou  
douleur dans les membres (jambes), myalgie, arthrite  
Peu courants : Douleur tendineuse (symptômes apparentés à la tendinite),  
dorsalgie

### **Systeme nerveux**

Peu courant : Syncope (évanouissement)

### **Troubles psychiatriques**

Courants : Anxiété, nervosité  
Peu courant : Dépression

### **Fonction rénale/appareil urinaire**

Peu courants : Insuffisance rénale (lésion rénale aiguë comprise)

### **Appareil respiratoire**

Courants : Infection des voies respiratoires supérieures comprenant pharyngite  
et sinusite, bronchite, toux, dyspnée, rhinite

### **Peau et annexes cutanées**



Courants :	Troubles cutanés, tels qu'éruptions cutanées
Peu courant :	Prurit
Rares :	Érythème, éruption médicamenteuse, eczéma, toxidermie
Fréquence	Urticaire
inconnue :	

### **Essais contrôlés par placebo**

La fréquence globale des effets indésirables observés avec le telmisartan (41,4 %) dans les essais contrôlés était généralement semblable à celle des effets observés avec le placebo (43,9 %).

Le tableau ci-après présente la liste des effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les 1395 patients hypertendus ayant reçu du telmisartan en *monothérapie* dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo, peu importe s'ils ont un lien ou non avec le médicament.

**Tableau 4 – Effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des 1395 patients ayant reçu du telmisartan en monothérapie**

<b>Effets indésirables classés par système ou appareil</b>	<b>Telmisartan (total) N = 1395 (%)</b>	<b>Placebo N = 583 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Dorsalgie	2,7	0,9
Douleur thoracique	1,3	1,2
Fatigue	3,2	3,3
Symptômes pseudogrippaux	1,7	1,5
Douleur	3,5	4,3
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>		
Étourdissements	3,6	4,6
Céphalées	8,0	15,6
Somnolence	0,4	1,0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,6	1,0
Dyspepsie	1,6	1,2
Nausées	1,1	1,4
Vomissements	0,4	1,0
<b>Appareil locomoteur</b>		
Myalgie	1,1	0,7
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	1,6	1,7
Pharyngite	1,1	0,3
Sinusite	2,2	1,9
Infection des voies	6,5	4,6

Effets indésirables classés par système ou appareil	Telmisartan (total) N = 1395 (%)	Placebo N = 583 (%)
respiratoires supérieures		
<b>Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques</b>		
Anomalies spécifiques de l'ÉCG	0,2	1,0
Palpitations	0,6	1,0
<b>Troubles cardiovasculaires généraux</b>		
Hypertension	1,0	1,7
Œdème périphérique	1,0	1,2

La fréquence des effets indésirables n'était pas liée à la dose et ne présentait aucune corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

De plus, les effets indésirables suivants, pour lesquels le lien de causalité n'a pas été déterminé, ont été signalés à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

#### Essai clinique sur le telmisartan en monothérapie

**Système nerveux autonome** : Augmentation de la transpiration.

**Organisme entier** : Distension abdominale, allergie, kystes non spécifiés, chute, fièvre, douleur aux jambes, frissons, syncope.

**Troubles cardiovasculaires généraux** : Hypotension, hypotension orthostatique, œdème dans les jambes.

**Systèmes nerveux central et périphérique** : Hypertonie, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires.

**Appareil digestif** : Anorexie, augmentation de l'appétit, flatulence, troubles gastro-intestinaux non spécifiés, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, méléna, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, constipation.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques** : Arythmie, tachycardie.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : Diabète, hypokaliémie.

**Appareil locomoteur** : Arthrite, aggravation de l'arthrite, bursite, fasciite plantaire, douleur tendineuse.

**Troubles myo-endo-péricardiques et valvulaires** : Infarctus du myocarde.

**Troubles psychiatriques** : Nervosité.

**Troubles hématologiques** : Anémie.

**Appareil reproducteur féminin** : Vaginite.

**Mécanismes de résistance** : Abscesses, infections bactériennes, candidose génitale, otite moyenne.

**Appareil respiratoire** : Bronchospasme, épistaxis, pneumonie, bronchite, dyspnée.

**Peau et annexes cutanées** : Éruptions cutanées, xérodémie, œdème de Quincke (rare).

**Appareil urinaire** : Dysurie, hématurie, troubles de la miction, infection urinaire, cystite.

**Troubles vasculaires (extracardiaques)** : Troubles cérébrovasculaires, purpura.

**Ophtalmologie** : Vision anormale.

#### **Essais cliniques sur le telmisartan en monothérapie**

**Appareil respiratoire** : Rhinite, dyspnée.

**Organe des sens** : Conjonctivite.

#### **Essais cliniques sur le telmisartan en association l'hydrochlorothiazide**

**Appareil digestif** : Constipation.

**Appareil respiratoire** : Dyspnée.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Œdème de Quincke (rare).

#### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Observations des essais cliniques**

L'administration de telmisartan, dans les essais contrôlés par placebo menés chez 1041 patients ayant reçu le produit en monothérapie, n'a que rarement été associée à des variations cliniquement importantes des paramètres standard de laboratoire.

**Tableau 5 – Paramètres de laboratoire observés lors d’essais cliniques contrôlés par placebo comprenant 1041 patients ayant reçu du telmisartan en monothérapie**

<b>Paramètre de laboratoire</b>	<b>Pourcentage des patients sous placebo</b>	<b>Pourcentage des patients sous telmisartan</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Hausse de l’ALT > 3 fois la limite supérieure normale (LSN)	1,7 %	0,5 %	Aucun patient sous telmisartan n’a interrompu le traitement en raison d’anomalie de la fonction hépatique.
Hausse de l’AST > 3 fois la limite supérieure normale (LSN)	0,8 %	0,1 %	Aucun patient sous telmisartan n’a interrompu le traitement en raison d’anomalie de la fonction hépatique.
Hausse du taux d’azote uréique du sang ( $\geq 11,2$ mg/dL)	0,3 %	1,5 %	Ces augmentations ont surtout été observées dans les cas où le telmisartan a été administré en concomitance avec de l’hydrochlorothiazide. Un patient sous telmisartan a dû interrompre le traitement en raison de l’augmentation de l’azote uréique du sang et de la créatinine.
Hausse de la créatinine ( $\geq 0,5$ mg/dL)	0,3 %	0,6 %	Ces augmentations ont surtout été observées dans les cas où le telmisartan a été administré en concomitance avec de l’hydrochlorothiazide. Un patient sous telmisartan a dû interrompre le traitement en raison de l’augmentation de l’azote uréique du sang et de la créatinine.
Hausse du potassium sérique ( $\geq 1,4$ mEq/L)	0,6 %	0,3 %	Des variations cliniquement significatives de la kaliémie ( $> 3$ mEq/L) ont été observées chez 0,6 % des patients sous telmisartan; 0,5 % des cas ont été observés lors de l’évaluation

Paramètre de laboratoire	Pourcentage des patients sous placebo	Pourcentage des patients sous telmisartan	Commentaire clinique
			initiale. Dans le groupe sous placebo, les fréquences correspondantes étaient respectivement de 0,6 % et 0,8 %.
Diminution du potassium sérique ( $\geq 1,4$ mEq/L)	0,3 %	0,1 %	Des variations cliniquement significatives de la kaliémie ( $> 3$ mEq/L) ont été observées chez 0,6 % des patients sous telmisartan; 0,5 % des cas ont été observés lors de l'évaluation initiale. Dans le groupe sous placebo, les fréquences correspondantes étaient respectivement de 0,6 % et 0,8 %.
Hausse du taux sérique d'acide urique ( $\geq 2,7$ mg/dL)	0,0 %	1,7 %	Une hyperuricémie cliniquement significative ( $> 10$ mEq/L) a été observée chez 2,3 % des patients sous telmisartan; la fréquence initiale était de 0,4 %. L'augmentation de l'acide urique sérique a surtout été observée dans les cas où le telmisartan a été administré en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide. Aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'hyperuricémie.

### Hémoglobine, hématoците

De rares variations cliniquement importantes de l'hémoglobine et de l'hématoците ( $< 10$  g/dL et  $< 30$  % respectivement) ont été observées par suite de l'administration de telmisartan; dans ces cas, la fréquence ne différait pas de celle observée dans le groupe sous placebo. Aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'anémie.

### Cholestérol

Une augmentation marquée du cholestérol sérique a été observée chez 6 patients sous telmisartan au total (0,4 %) dans les essais contrôlés par placebo, mais chez aucun des sujets sous placebo. Deux de ces patients ont été suivis; dans les deux cas, la cholestérolémie est retournée à sa valeur initiale avec le temps.

Dans l'ensemble des essais cliniques, l'augmentation des taux sériques de cholestérol a été signalée comme effet indésirable chez 11 patients sur 3445 (0,3 %). Aucun cas d'hypercholestérolémie n'a été signalé chez les patients sous telmisartan dans les essais contrôlés par placebo.

## **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

### ***Telmisartan***

Depuis la commercialisation du médicament, les manifestations suivantes ont été signalées : anxiété, étourdissements, vue brouillée, vertige, distension abdominale, douleur abdominale, haut-le-cœur, hyperhidrose, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires, dorsalgie, asthénie, douleurs dans les membres, fatigue, douleur thoracique, hausse de la créatininémie, érythème, prurit, syncope/évanouissement, insomnie, dépression, malaise gastrique, vomissements, hypotension (y compris l'hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, anomalies/troubles de la fonction hépatique, insuffisance rénale (lésion rénale aiguë comprise), hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombocytopénie, hyponatrémie et faiblesse. La fréquence de ces manifestations n'est pas connue. Comme dans le cas des autres inhibiteurs de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (dont certains mortels), de prurit, d'éruptions cutanées et d'urticaire ont été signalés.

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

De plus, outre ces manifestations, des cas d'augmentation de la créatine-phosphokinase (CPK) sanguine ont été signalés depuis la commercialisation du telmisartan.

### ***Hydrochlorothiazide***

La liste ci-dessous présente divers effets indésirables ayant été signalés avec l'hydrochlorothiazide, indépendamment de tout lien de causalité.

**Sang et système lymphatique** : Anémie aplasique, agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie (parfois avec purpura), aplasie médullaire

**Organisme entier** : Fièvre, asthénie (faiblesse)

**Appareil cardiovasculaire** : Hypotension orthostatique, arythmies cardiaques

**Systèmes nerveux central et périphérique** : Étourdissements, vertige, paresthésie, agitation, nervosité

**Troubles oculaires** : Vue temporairement brouillée, xanthopsie (myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé et épanchement choroïdien, *fréquence inconnue*)

**Appareil digestif** : Pancréatite, sialadénite, irritation gastrique, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, malaise abdominal

**Troubles hépatobiliaires** : Jaunisse (de type cholestatique intrahépatique)

**Hypersensibilité** : Purpura

**Épreuves de laboratoire** : Métabolisme : Hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : Déplétion volumique, baisse de l'appétit, hypomagnésémie, hypercalcémie, alcalose hypochlorémique, hyperglycémie, glycosurie, déséquilibre électrolytique (comprenant l'hyponatrémie et l'hypokaliémie), hypercholestérolémie

**Appareil locomoteur** : Spasmes musculaires, crampes dans les jambes

**Troubles du système nerveux** : Céphalées, sensations ébrieuses

**Cancer de la peau autre que le mélanome** : Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

**Fonction rénale** : Insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal, néphrite interstitielle

**Appareil respiratoire** : Détresse respiratoire, pneumonie interstitielle, pneumonie, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA); *très rares cas*.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Éruptions cutanées, urticaire, érythème polymorphe comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative comprenant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions de photosensibilité, angéite nécrosante (vascularite), réactions anaphylactiques, réactions évoquant le lupus érythémateux, réactivation du lupus érythémateux cutané

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) – y compris le telmisartan, composant de TEVA-TELMISARTAN HCTZ – et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine et Fonction rénale](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### *Telmisartan*

**Cytochrome P<sub>450</sub>** : Comme le métabolisme du telmisartan ne relève pas des isoenzymes du CYP<sub>450</sub>, il ne devrait pas, à ce titre, y avoir d'interaction pharmacocinétique entre ce médicament et ceux qui inhibent ou induisent ce système enzymatique.

#### *Hydrochlorothiazide*

**Cytochrome P<sub>450</sub>** : Comme l'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'être humain, il ne devrait pas, à ce titre, y avoir d'interaction pharmacocinétique entre ce médicament et ceux qui inhibent ou induisent les isoenzymes du CYP ou d'autres systèmes enzymatiques.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et le comportement.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit



d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 6 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies du telmisartan**

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	Le telmisartan présent dans TEVA-TELMISARTAN HCTZ réduit la production d'aldostérone.	On ne doit administrer de diurétiques d'épargne potassique ou de compléments de potassium qu'en cas d'hypokaliémie documentée, en surveillant fréquemment la kaliémie. Les substituts de sel renfermant du potassium doivent également être utilisés avec prudence. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer les effets du telmisartan sur les taux de potassium sérique.
Digoxine	EC	Une augmentation moyenne de 49 % de la $C_{max}$ de la digoxine et de 20 % de la $C_{min}$ a été observée lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine.	Afin de les maintenir au taux approprié, on recommande de surveiller les concentrations de digoxine et de procéder à un ajustement posologique approprié au moment de commencer ou d'interrompre l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ, de même que lorsque l'on en modifie la dose.
Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	Le traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	L'inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine</a> ).
Sels de lithium	ÉC, T	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées durant l'administration concomitante de lithium	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T, EC	<p>L'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II (telmisartan) et d'AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) peut être associée à un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.</p> <p>Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, cette association médicamenteuse pourrait causer une insuffisance rénale aiguë.</p> <p>Une diminution de l'effet</p>	<p>On doit exercer une surveillance plus étroite de la tension artérielle et de la fonction rénale, car une augmentation substantielle de la tension artérielle pourrait survenir.</p> <p>On devrait par ailleurs recommander une surveillance de la fonction rénale au début du traitement et pendant celui-ci.</p> <p>L'administration concomitante d'ibuprofène et de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.</p>

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		des antihypertenseurs tels que le telmisartan causée par l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices a été signalée par suite de l'administration conjointe avec des AINS.	
Ramipril	EC	Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation de l'ASC <sub>0-24</sub> et de la C <sub>max</sub> du ramipril et du ramiprilate allant jusqu'à 2,5 fois.	La portée clinique de cette observation n'est pas connue.
Warfarine	CT	L'administration de telmisartan pendant 10 jours a entraîné une légère diminution de la C <sub>min</sub> moyenne de la warfarine.	La diminution de la concentration plasmatique minimale moyenne de la warfarine n'a pas causé de modification du rapport normalisé international (RNI).

Légende : EC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

**Tableau 7 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies de l'hydrochlorothiazide**

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Potentialisation possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, surtout au début du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.
Antidiabétiques (p. ex. hypoglycémiant oraux	EC	L'hyperglycémie provoquée par les	Surveiller la glycémie. Au besoin, administrer un

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
et insuline)		diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques, si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, antagonistes des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	La consultation des lignes directrices nationales et internationales sur la prise en charge de l'hypertension à l'aide de la combithérapie est recommandée.
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 en potentialiser les effets myélosuppresseurs.	Les paramètres hématologiques devraient être surveillés de près chez les patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Bêtabloquants (propranolol, métoprolol, sotalol ou acébutolol)	C	L'hydrochlorothiazide peut atténuer la réponse aux amines pressives telles que la norépinéphrine.	Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été observée par suite de l'administration concomitante de ces agents, séparément ou en association fixe.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et diminuent l'absorption	Administer le diurétique thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Maintenir

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, surtout lors de l'administration concomitante de suppléments renfermant de fortes doses 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'un diurétique thiazidique et de carbamazépine peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticoïde (ACTH)	T	Possibilité de déplétion électrolytique accrue, particulièrement l'hypokaliémie.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments au besoin.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques associés aux diurétiques thiazidiques (p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller de près les concentrations d'électrolytes et de digoxine. Administrer un

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		qui peut donner lieu à des manifestations arythmiques mortelles.	supplément de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique au besoin.
Médicaments qui ont un effet sur la motilité gastro-intestinale (p. ex. anticholinergiques tels que l'atropine et procinétiques tels que la métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie associée aux diurétiques thiazidiques peut compliquer la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la fréquence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui est associé à un risque important d'effets toxiques du lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, on doit réduire de 50 % la dose de lithium

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			et surveiller de près la concentration de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2)	EC	L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques d'épargne potassique. Le risque d'insuffisance rénale aiguë pourrait être plus important chez les patients déshydratés.	Les patients qui reçoivent des AINS en concomitance avec TEVA-TELMISARTAN HCTZ doivent être hydratés adéquatement, et leur fonction rénale doit être évaluée au début du traitement d'association. On recommande de surveiller la fonction rénale au début du traitement et pendant le traitement. On recommande également de bien hydrater le patient.
		<p>La rétention de sodium et d'eau due aux AINS neutralise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS entraîne une diminution de la circulation sanguine dans les reins, et la diminution du taux de filtration glomérulaire due aux agents thiazidiques peut causer une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement vulnérables.</p>	<p>Par conséquent, il faut surveiller de près les patients qui reçoivent TEVA-TELMISARTAN HCTZ en concomitance avec des AINS, afin de déterminer si le diurétique produit l'effet désiré.</p> <p>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.</p>

Nom propre/commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amines pressives (p. ex. norépinéphrine)		Une diminution de la réponse aux amines pressives peut être observée en présence de diurétiques thiazidiques.	Cet effet n'est pas assez important pour exclure l'utilisation de ces agents.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex. citalopram, escitalopram et sertraline)	T, C	L'administration concomitante d'ISRS et de diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorésolutifs de la classe des curares (p. ex. tubocurarine)		Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	S'il n'est pas possible d'interrompre l'administration d'HCTZ avant l'utilisation de myorésolutifs de type curare, l'anesthésiste doit en être informé.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Le diurétique thiazidique peut causer une augmentation de la concentration sérique de topiramate.	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.

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; ÉCR = Étude de cohorte rétrospective; T = Interaction théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliments

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du telmisartan varie d'environ 6 % (40 mg) à environ 19 % (160 mg), et la diminution de la  $C_{max}$  varie d'environ 26 % (40 mg) à 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.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.



## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide) est un produit qui associe un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide.

#### *Telmisartan*

Le telmisartan est un antagoniste sélectif des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, actif par voie orale. En bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT<sub>1</sub>, le telmisartan bloque la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone produites par ce peptide. Le telmisartan bloque les récepteurs AT<sub>1</sub> et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>. Les récepteurs AT<sub>2</sub> sont présents dans plusieurs tissus, mais à ce jour, ils n'ont pas été associés à l'hémostase cardiovasculaire.

Le telmisartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il n'affecte pas la rénine et ne se lie pas à d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et l'homéostasie du sodium.

Chez les hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II entraîne une augmentation de 2 à 3 fois des concentrations de la rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'angiotensine II. On ignore quels sont les effets à long terme de la stimulation accrue des récepteurs AT<sub>2</sub> par l'angiotensine II.

#### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur de type thiazide qui modifie le mécanisme de réabsorption des électrolytes dans les tubes rénaux, favorisant l'excrétion d'eau en augmentant directement l'excrétion du sodium et des chlorures dans la partie distale des tubes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, d'où s'ensuivent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, une hausse de la perte urinaire de potassium et donc une diminution de la kaliémie. Comme les effets finaux du système rénine-aldostérone sont médiés par l'angiotensine II, l'administration concomitante d'un inhibiteur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II peut prévenir la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques.

Nonobstant ces considérations toutefois, le mécanisme précis par lequel les diurétiques thiazidiques exercent leur effet antihypertenseur n'est pas entièrement compris.

## 10.2 Pharmacodynamie

### *Telmisartan*

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés dans six essais cliniques contrôlés par placebo, menés chez un total de 1773 patients, dont 1031 ont reçu le principe actif. Une fois le traitement amorcé, la tension artérielle s'est abaissée dès la première dose de telmisartan et une augmentation graduelle de l'effet antihypertenseur a été observée avec la poursuite du traitement – d'une durée maximale de 12 semaines –, durant le premier mois surtout. L'effet antihypertenseur commence à se manifester dans les trois heures qui suivent l'administration d'une dose orale unique. L'effet antihypertenseur produit par l'administration unique quotidienne de telmisartan se maintient pendant les 24 heures de l'intervalle posologique. Après soustraction de la valeur observée avec le placebo, l'ampleur de la réduction de la tension artérielle – par rapport à la valeur initiale – s'élève en moyenne à 11,3/7,3 mm Hg (TAS/TAD) avec une dose quotidienne de telmisartan de 40 mg, et à 13,7/8,1 mm Hg dans le cas d'une dose quotidienne de 80 mg. Après interruption soudaine du traitement, la tension artérielle remonte graduellement, retournant à sa valeur initiale au bout de quelques jours. L'effet du telmisartan semble s'être maintenu pendant au moins un an dans les études à long terme (non contrôlées par placebo).

L'ajout d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) au traitement de patients recevant 80 mg de telmisartan une fois par jour et ayant besoin d'une diminution plus marquée de la tension artérielle produit une chute additionnelle de 9,4/7,0 mm Hg.

Aucune variation de la fréquence cardiaque n'a, pour l'essentiel, été observée chez les patients ayant reçu le telmisartan dans les essais cliniques.

Aucune diminution maximale excessive de la tension artérielle n'a été observée, même après la première dose de telmisartan, dans les essais cliniques où l'effet a été surveillé en clinique après l'administration du médicament, et la fréquence d'hypotension orthostatique était très faible (0,04 %).

D'après la mesure ambulatoire de la tension artérielle, le rapport creux/pic sur 24 heures était d'au moins 80 % autant pour la TAS que pour la TAD.

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ou l'indice de masse corporelle du patient. Chez les personnes de race noire, le telmisartan entraîne une réduction marquée de la tension artérielle (par comparaison avec le placebo), mais moins que chez les personnes des autres races.

Aucun effet cliniquement significatif sur le débit plasmatique rénal, la fraction de filtration ou le taux de filtration glomérulaire n'a été observé chez les patients hypertendus jouissant d'une fonction rénale normale. Comme en témoigne la mesure de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang, l'administration de telmisartan n'a eu aucun effet indésirable sur la fonction rénale des patients hypertendus ayant participé à des études sur l'administration de doses multiples.

*Patients diabétiques* : De multiples analyses exploratoires *a posteriori* ont été effectuées à partir des trois études sur les résultats cardiovasculaires (ONTARGET, TRANSCEND et PROfESS). Dans le cadre des études TRANSCEND et PROfESS, on a observé un risque plus élevé de mort soudaine d'origine cardiovasculaire avec le telmisartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie, mais pas chez ceux ayant des antécédents documentés de coronaropathie. Dans le cadre de l'étude ONTARGET, on n'a pas observé une telle augmentation avec le telmisartan, par rapport au ramipril, chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie.

Ces observations concernant les patients diabétiques qui présentent un risque plus élevé de manifestations cardiovasculaires pourraient être associées à une coronaropathie préexistante, mais asymptomatique ou inapparente. Une diminution trop importante de la tension artérielle, par exemple au moment de l'instauration d'un traitement antihypertenseur, pourrait exposer les patients diabétiques atteints d'une coronaropathie non diagnostiquée et non traitée à risque plus élevé, en raison d'une réduction supplémentaire de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

### ***Hydrochlorothiazide***

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur. L'action diurétique débute dans les 2 heures qui suivent l'administration orale et atteint son maximum au bout de 4 heures environ. L'activité diurétique dure environ 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide agit sur les mécanismes tubulo-rénaux de la réabsorption des électrolytes, ce qui augmente directement l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près équivalentes et réduit la formation d'eau exempte de soluté. La natriurèse entraîne une perte secondaire de potassium et de bicarbonates.

Chez les patients hypertenseurs, l'hydrochlorothiazide a un effet antihypertenseur. Toutefois, à ce jour, le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé. L'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la tension artérielle normale.

### ***Telmisartan et hydrochlorothiazide en association***

Dans une étude clinique contrôlée par placebo, l'association telmisartan et hydrochlorothiazide a réduit davantage la tension artérielle systolique en fin de dose (TAS<sub>min</sub>) et la tension artérielle diastolique en fin de dose (TAD<sub>min</sub>) que l'un ou l'autre des deux agents administrés séparément.

Dans un essai clinique ayant comparé directement l'administration de comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide avec l'administration monothérapeutique de 80 mg de telmisartan, la réduction de la  $TAS_{min}$  et de la  $TAD_{min}$  était plus importante avec les comprimés combinés qu'avec le telmisartan seul.

De façon similaire, l'ajout de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à un schéma posologique de telmisartan à doses croissantes a produit une réduction supplémentaire de la tension systolique et de la tension diastolique chez des patients d'autres études cliniques contrôlées pour lesquels l'administration monothérapeutique de telmisartan était insuffisante pour produire ou maintenir une réponse tensionnelle adéquate.

L'effet antihypertenseur de l'association telmisartan / hydrochlorothiazide (80 mg / 12,5 mg) était indépendant de l'âge ou du sexe des sujets. Globalement, la réponse des sujets à l'association était semblable chez les personnes de race noire et les patients des autres races.

Aucune variation de la fréquence cardiaque n'a, pour l'essentiel, été observée chez les patients ayant reçu l'association telmisartan et hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés par placebo.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques de chacun des constituants étant les mêmes lorsque le telmisartan et l'hydrochlorothiazide sont administrés sous forme de comprimés combinés, il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique entre les deux entités. Les résultats d'une étude croisée à répartition aléatoire montrent d'ailleurs que la biodisponibilité du telmisartan et celle de l'hydrochlorothiazide sont les mêmes, que ceux-ci soient administrés sous la forme d'une association à teneurs fixes ou d'entités séparées.

**Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques observés chez des sujets normotendus (10 hommes et 10 femmes de race blanche âgés de 18 à 45 ans) ayant reçu une dose unique. Moyenne arithmétique (% CV)**

Médicament	Traitement	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	Clairance (CL/f) (mL/min)	Volume de distribution (Vz/f) (L)
Telmisartan (monothérapie)	A	246 (% CV 69,4)	22,2 (% CV 30)	1439 (% CV 94)	1650 (% CV 62)	2908 (% CV 60)
Telmisartan (traitement combiné)	B	266 (% CV 103)	24,4 (% CV 33)	1467 (% CV 94)	1565 (% CV 63)	3091 (% CV 63)
Hydrochlorothiazide (traitement combiné)	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 (% CV 40)

### **Telmisartan**

**Absorption :** Le telmisartan est bien absorbé après administration orale, sa biodisponibilité absolue étant d'environ 50 % en moyenne. Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) moyennes s'observent entre 0,5 et 1,0 heure après l'administration du produit. Le profil pharmacocinétique du telmisartan se caractérise par le fait que les concentrations plasmatiques (C<sub>max</sub> et ASC) augmentent de manière plus que proportionnelle à la dose lorsque celle-ci est ≥ 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique d'élimination biexponentielle avec une demi-vie terminale d'environ 24 heures. Le telmisartan ne s'accumule pas dans le plasma par suite de l'administration répétée de doses quotidiennes. Les aliments réduisent quelque peu la biodisponibilité du telmisartan.

**Distribution :** Le telmisartan se lie à plus de 99,5 % aux protéines plasmatiques aux concentrations atteintes avec la posologie recommandée. Le volume de distribution apparent du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique qu'il existe de nombreux autres sites de liaison tissulaires.

**Métabolisme :** Le telmisartan est métabolisé par conjugaison en un acylglucuronide pharmacologiquement inactif. Ce glucuronoconjugué est le seul métabolite à avoir été détecté dans le plasma et l'urine chez l'être humain. Après administration d'une dose orale ou intraveineuse de telmisartan radiomarqué, la radioactivité totale mesurée dans le plasma provient à environ 85 % du composé parent et à environ 11 % du glucuronide. Le métabolisme du telmisartan ne relève pas des isoenzymes du CYP<sub>450</sub>.

**Élimination** : La clairance plasmatique totale du telmisartan est > 800 mL/min. Le telmisartan et son métabolite sont éliminés principalement par voie biliaire.

### ***Hydrochlorothiazide***

**Absorption** : Les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide culminent environ 2 heures après l'administration par voie orale. D'après l'excrétion rénale cumulative, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide se situe entre 60 % et 70 %.

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

**Élimination** : L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins, sans être métabolisé. La demi-vie plasmatique, a-t-on observé en suivant les sujets jusqu'à 24 heures durant, varie de 5,6 à 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée telle quelle dans les 24 heures de l'administration. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il se retrouve dans le lait maternel.

### **Populations et états particuliers**

#### ***Telmisartan***

**Enfants** : La pharmacocinétique du telmisartan n'ayant pas été évaluée chez les patients de < 18 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

**Personnes âgées** : La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas différente chez les personnes âgées et les patients de moins de 65 ans.

**Sexe** : Une différence sans incidence pertinente sur l'efficacité a été observée entre les sexes relativement aux concentrations plasmatiques de telmisartan, la  $C_{max}$  et à l'ASC étant respectivement quelque 3 et 2 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

**Polymorphisme génétique** : L'influence du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du telmisartan n'a fait l'objet d'aucune étude.

**Insuffisance hépatique** : Les concentrations plasmatiques de telmisartan sont plus élevées chez les insuffisants hépatiques et, comme la biodisponibilité absolue approche les 100 % ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), on devrait envisager une réduction de la posologie, ce qui nécessite une administration sous forme de comprimés non combinés.

#### **Insuffisance rénale**

De plus faibles concentrations plasmatiques ont été observées chez des insuffisants rénaux sous dialyse. Le telmisartan est hautement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux

et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les insuffisants rénaux.

### **Interaction médicamenteuse — Telmisartan et hydrochlorothiazide**

Une étude croisée à répartition aléatoire comprenant 3 volets de traitement a été menée chez 14 sujets en bonne santé, afin d'examiner le risque d'interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux composés sont administrés en concomitance. Les sujets ont reçu des doses orales unquotidiennes d'hydrochlorothiazide seul (25 mg), de telmisartan seul (160 mg) ou d'une association de ces deux médicaments à ces doses respectives pendant 7 jours. Les concentrations plasmatiques du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide ont été mesurées à l'état d'équilibre. D'après une analyse comparative, les chercheurs ont conclu qu'il n'existe aucune interaction pharmacocinétique entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux agents sont administrés concomitamment.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

Plaquettes alvéolées : Ne retirer les comprimés de leur emballage qu'au moment de l'administration.

Flacons : Garder les flacons fermés hermétiquement.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune directive particulière de manipulation ne s'applique à ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

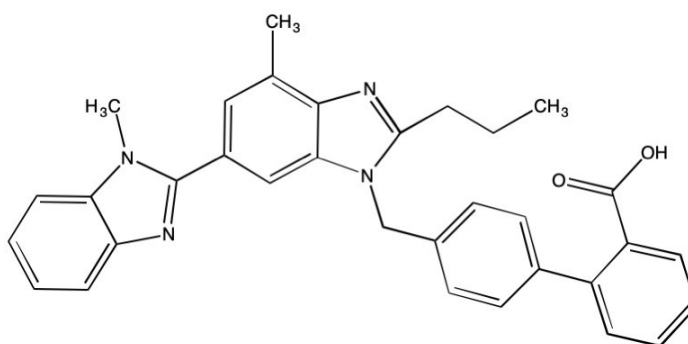
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Telmisartan

Dénomination systématique : Acide 4'-((1,7'-diméthyl-2'-propyl-1*H*,3'*H*-2,5'-bibenzo[*d*]imidazol-3'-yl)méthyl)biphényl-2-carboxylique

Formule et masse moléculaires : C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 514,63 g/mol

Formule de structure :



#### Propriétés physicochimiques

##### Description

Le telmisartan se présente sous forme de poudre cristalline inodore de couleur blanche à blanc cassé. C'est un composé pratiquement insoluble dans l'eau, mais il se dissout légèrement, à pH 3 – 9, dans les acides forts (exception faite de l'acide chlorhydrique), et un peu plus dans les bases fortes.

##### Polymorphisme

Forme A (thermodynamiquement stable)

Point de fusion : 269 ± 1 °C (forme A)



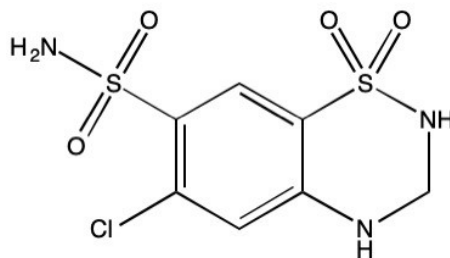
## Substance médicamenteuse – Hydrochlorothiazide

Dénomination commune : Hydrochlorothiazide

Dénomination systématique : 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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

### Description

Poudre cristalline blanche ou presque blanche. L'hydrochlorothiazide est légèrement soluble dans l'eau, mais il se dissout librement en milieu alcalin (solution d'hydroxyde de sodium).

Point de fusion : 273 °C à 275 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

Les comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide (telmisartan à 80 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg) sont indiqués pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients pour qui l'association telmisartan et hydrochlorothiazide est considérée comme appropriée.

**Tableau 9 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur l'association telmisartan et hydrochlorothiazide en comprimés combinés à 80 mg / 12,5 mg**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
502.261	Répartition aléatoire, double insu	80 mg de telmisartan et 80 mg/12,5 mg telmisartan / hydrochlorothiazide, voie orale, 8 semaines	491 (245 patients sous telmisartan à 80 mg; 246 patients sous telmisartan / hydrochlorothiazide à 80 mg / 12,5 mg)	55,3 (20 – 79)	H&F
502.204	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Associations de telmisartan et hydrochlorothiazide (T/H) : 20 mg / 6,25 mg; 20 mg / 12,5 mg; 20 mg / 25 mg; 40 mg / 6,25 mg; 40 mg / 12,5 mg; 40 mg / 25 mg; 80 mg / 6,25 mg; 80 mg / 12,5 mg, 80 mg / 25 mg, 160 mg / 6,25 mg; 160 mg / 12,5 mg / 160 mg /	818	53,0* (19 – 80)	H&F

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
		25 mg une fois par jour, voie orale, 8 semaines			

\* âge médian

T = telmisartan

H = hydrochlorothiazide

Dans les essais cliniques contrôlés (Études 502.261 et 502.204), le nombre de patients ayant été exposés en concomitance au telmisartan (80 mg) et à l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) s'élevait à 571.

**Tableau 10 – Résultats des études 502.261 et 502.204 sur l'association telmisartan et hydrochlorothiazide en comprimés combinés à 80 mg / 12,5 mg**

Étude n°	Critère d'évaluation primaire	Population	Résumé des résultats
502.261	Variation de la tension artérielle diastolique en fin de dose (TAD <sub>min</sub> ) en position assise p/r à la valeur initiale, après 8 semaines de traitement.	Patients atteints d'hypertension légère ou modérée ne prenant pas plus de 3 antihypertenseurs au moment de l'admission et n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante avec le telmisartan en monothérapie.	L'administration de l'association à doses fixes telmisartan et hydrochlorothiazide (80 mg / 12,5 mg) a produit une réduction additionnelle de la TAD <sub>min</sub> et de la TAS <sub>min</sub> de respectivement 3,1 et 5,7 mm Hg par comparaison avec celle obtenue avec l'administration monothérapeutique de 80 mg de telmisartan. Les réductions observées (TAD et TAS) étaient significatives ( $p < 0,01$ ) et sur le plan clinique et sur le plan statistique.
502.204	Variation de la TAD <sub>min</sub> en décubitus dorsal p/r à la valeur initiale, après 8 semaines de traitement. Plus de 800 patients ont terminé l'étude,	Patients atteints d'hypertension légère ou modérée.	L'administration de l'association à doses fixes telmisartan et hydrochlorothiazide (80 mg / 12,5 mg) a produit une réduction significativement ( $p < 0,01$ ) meilleure de la TAD <sub>min</sub> en décubitus dorsal

Étude n°	Critère d'évaluation primaire	Population	Résumé des résultats
	chaque groupe posologique primaire en refermant environ 70.		que l'administration monothérapeutique de chacun de ses constituants séparément. Des résultats semblables ont été observés dans le cas de la TAS en décubitus et de la TAD en station verticale.

TA = Tension artérielle

TAD = Tension artérielle diastolique

TAS = Tension artérielle systolique

### Étude 502.204

**Tableau 11 – Réduction moyenne de la TAD<sub>min</sub> (mmHg) observée en décubitus dorsal par rapport à la valeur initiale dans l'étude 502.204**

	Placebo	Telmisartan 80 mg
Placebo	3,8	11,5 <sup>1</sup>
HCTZ 12,5 mg	7,3 <sup>1</sup>	14,9 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Par comparaison avec le placebo;  $p < 0,01$ .

<sup>2</sup> Par comparaison avec l'HCTZ (12,5 mg) seul;  $p < 0,01$ .

<sup>3</sup> Par comparaison avec le telmisartan (80 mg) seul;  $p < 0,01$ .

**Les comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide (telmisartan à 80 mg / hydrochlorothiazide 25 mg) sont indiqués pour :**

- le traitement des patients dont la tension artérielle ne répond pas adéquatement à l'administration de TEVA-TELMISARTAN HCTZ à 80 mg / 12,5 mg ou pour celui des patients chez qui la tension artérielle a déjà été stabilisée par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

**Tableau 12 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur l'association telmisartan et hydrochlorothiazide en comprimés combinés à 80 mg / 25 mg**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets	Âge moyen (intervalle)	Sexe
502.480	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée	80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et 80 mg telmisartan /	713 (361 patients sous telmisartan/ hydrochlorothiazide	57.2 (28 – 93)	H&F

	par placebo chez les patients n'ayant pas répondu à la teneur de 80 mg / 12,5 mg	25 mg d'hydrochlorothiazide, voie orale, 8 semaines	(80/12,5 mg); 352 patients sous telmisartan/ hydrochlorothiazide (80 mg / 25 mg))		
--	---	---	---	--	--

\* âge médian

T = telmisartan

H = hydrochlorothiazide

**Tableau 13 – Résultats de l'étude 502.480 sur l'association telmisartan et hydrochlorothiazide en comprimés combinés à 80 mg / 25 mg**

Étude n°	Critère d'évaluation primaire	Population	Résumé des résultats
502.480	Variation de la TAD <sub>min</sub> en position assise p/r à la valeur initiale, après 8 semaines de traitement ou au moment de la dernière observation de la TAD <sub>min</sub> durant la période à double insu.	Patients dont la TA n'est pas bien maîtrisée et qui n'ont pas obtenu de réponse satisfaisante avec la prise de telmisartan et hydrochlorothiazide (80 mg / 12,5 mg).	L'administration de l'association à doses fixes telmisartan et hydrochlorothiazide (80 mg / 25 mg) a produit une réduction additionnelle, cliniquement pertinente, de la TA chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante avec l'association à 80 mg / 12,5 mg. L'association à 80 mg / 25 mg a réduit davantage la TAD <sub>min</sub> en position assise après 8 semaines de traitement à répartition aléatoire que la préparation à 80 mg / 12,5 mg. Toutes les analyses des critères d'évaluation secondaires (p. ex. TAS <sub>min</sub> en position assise, TA en position debout, maîtrise de la TA et réponse au traitement) montrent que les résultats ont été meilleurs avec l'association à 80 mg / 25 mg qu'avec l'association à 80 mg / 12,5 mg. Les deux traitements se sont avérés sûrs et ont été bien tolérés.

TA = Tension artérielle

TAD = Tension artérielle diastolique

TAS = Tension artérielle systolique

### Étude 502.480

Au commencement de l'étude, la TAD<sub>min</sub> en position assise était comparable dans les deux groupes de traitement, soit en moyenne 95,0 mm Hg dans le groupe sous T80/H12,5 et 95,3 mm Hg dans le groupe sous T80/H25. À la fin de l'étude, les deux groupes présentaient une diminution de la TAD, plus importante dans le cas du groupe sous T80/H25. En effet, après ajustement, la variation moyenne de la TAD (par rapport à la valeur initiale) observée dans le groupe sous T80/H12,5 était de -5,5 mm Hg, tandis que celle observée dans le groupe sous T80/H25 atteignait -7,1 mm Hg. Cette différence (IC<sub>95%</sub>) de -1,6 mm Hg (-2,5 mm Hg, -0,6 mm Hg) de la valeur moyenne ajustée témoigne d'une réduction additionnelle de la TAD<sub>min</sub> moyenne dans le groupe sous T80/H25. Statistiquement significative ( $p = 0,0012$ ), cette différence montre la supériorité de T80/H25 sur T80/H12,5 dans la réduction de la TAD<sub>min</sub> en position assise chez les patients dont la réponse au traitement par T80/H12,5 n'est pas satisfaisante.

L'analyse de la variation de la TAS<sub>min</sub> en position assise à la dernière visite durant la phase de traitement à double insu par rapport à la valeur initiale a été effectuée selon la même méthodologie que dans le cas du critère d'évaluation primaire. Au commencement de l'étude, la TAS<sub>min</sub> en position assise était comparable dans les deux groupes de traitement, soit en moyenne 147,4 mm Hg dans le groupe sous T80/H12,5 et 147,9 mm Hg dans le groupe sous T80/H25. À la fin de l'étude, les deux groupes présentaient une diminution de la TAS<sub>min</sub> en position assise, plus importante dans le cas du groupe sous T80/H25. En effet, après ajustement, la variation moyenne de la TAS (par rapport à la valeur initiale) observée dans le groupe sous T80/H12,5 était de -7,1 mm Hg, tandis que celle observée dans le groupe sous T80/H25 atteignait -9,8 mm Hg. La différence (IC<sub>95 %</sub>) de -2,7 mm Hg (-4,2 mm Hg, -1,2 mm Hg) ( $p = 0,0003$ ) de la valeur moyenne ajustée montre que le traitement par T80/H25 a réduit davantage la TAS<sub>min</sub> en position assise que l'administration de T80/H12,5.

**Tableau 14 – Variation, entre le début et la fin de l'étude, de la TAD<sub>min</sub> en position assise (FAS), Étude 502.480**

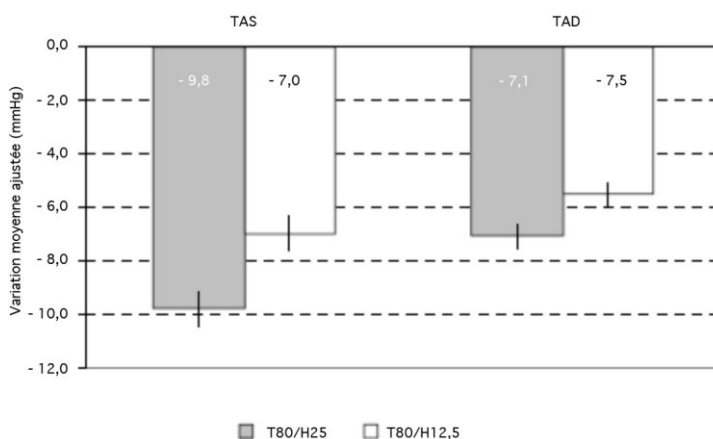
TAD <sub>min</sub> en position assise [mm Hg]		T80/H12,5 N = 347	T80/H25 N = 340
Valeur initiale	Moyenne (ÉT)	95,0 (4,4)	95,3 (4,7)
Valeur à la fin de l'étude	Moyenne (ÉT)	89,6 (7,3)	88,3 (7,5)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	89,6 (0,4)	88,0 (0,5)
Variation, entre le début et la fin de l'étude	Moyenne (ÉT)	- 5,3 (6,4)	- 7,0 (6,8)
	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 5,5 (0,4)	- 7,1 (0,5)
Variation p/r à T80/H12,5	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 1,6 (0,5)	
	IC <sub>95 %</sub>	(- 2,5, - 0,6)	
	Valeur $p$	0,0012	

\* Valeur ajustée en fonction de la TAD<sub>min</sub> mesurée en position assise au début de l'étude et des données groupées pour le pays.

**Tableau 15 – Variation, entre le début et la fin de l'étude, de la TAS<sub>min</sub> en position assise (FAS), Étude 502.480**

TAS <sub>min</sub> en position assise [mm Hg]		T80/H12,5 N = 347	T80/H25 N = 340
Valeur initiale	Moyenne (ÉT)	147,4 (13,2)	147,9 (12,8)
Valeur à la 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)
Variation, entre le début et 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)
Variation p/r à T80/H12,5	Moyenne ajustée* (ÉT)	- 2,7 (0,7)	
	IC <sub>95</sub> %	(- 4,2, - 1,2)	
	Valeur <i>p</i>	0,0003	

\* Valeur ajustée en fonction de la TAS<sub>min</sub> mesurée en position assise au début de l'étude et des données groupées pour le pays.



**Figure 1. Variation moyenne ajustée (en fonction de la valeur initiale et du pays) de la TA<sub>min</sub> en position assise par rapport à la valeur initiale (ÉT) mesurée dans l'essai pivot 502.480.**

Dans cette étude, les deux traitements ont généralement été bien tolérés, comme l'indique le fait que la fréquence des effets indésirables était semblable dans le groupe T80/H12,5 (29,6 %) et le groupe T80/H25 (31,5 %), et les données obtenues cadraient avec le profil d'innocuité connu des comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide. Les effets indésirables fréquemment signalés dans l'un ou l'autre groupes de traitement (fréquence globale  $\geq 1$  % ou 8 patients) ont été les suivants : dorsalgie (T80/H12,5 : 1,9 %; T80/H25 : 2,0 %), bronchite (T80/H12,5 : 2,2 %; T80/H25 : 1,1 %), céphalées (T80/H12,5 : 2,8 %; T80/H25 : 0,6 %), palpitations (T80/H12,5 : 1,4 %; T80/H25 : 0,9 %) et rhinopharyngite (T80/H12,5 : 0,6 %;



T80/H25 : 1,7 %). La fréquence des effets indésirables considérés comme ayant un lien avec le médicament était également semblable (T80/H12,5 : 5,0 %; T80/H25 : 5,7 %). Deux effets indésirables graves considérés comme étant d'origine médicamenteuse par les chercheurs ont été signalés durant l'essai, à savoir un cas de bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré dans le groupe sous T80/H12,5 et un cas de flutter auriculaire dans le groupe sous T80/H25.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée à 4 facteurs et à répartition aléatoire, ouverte et à conception répliquée, a été menée afin de comparer la biodisponibilité du telmisartan (80 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) administrés par voie orale en dose unique, soit sous forme de comprimés combinés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide, soit sous forme de produits individuels. L'étude comprenait 20 sujets, soit 10 hommes et 10 femmes. L'exposition au telmisartan et à l'hydrochlorothiazide a été mesurée d'après l'ASC et la  $C_{max}$  des produits. Les résultats de cette étude montrent que la biodisponibilité du telmisartan et de l'hydrochlorothiazide est comparable, que ceux-ci soient administrés sous forme de comprimés combinés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide ou sous forme de produits individuels.

Pour les variables pharmacocinétiques du telmisartan, les approches utilisées étaient la bioéquivalence moyenne conventionnelle, la bioéquivalence moyenne mise à l'échelle et la bioéquivalence individuelle (comme analyse secondaire) utilisant une approche à l'échelle basée sur la méthode des moments. Pour les variables pharmacocinétiques de l'HCTZ, la bioéquivalence moyenne conventionnelle a été évaluée. Pour l' $ASC_{0-\infty}$  et la  $C_{max}$ , variables pharmacocinétiques primaires, les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral pour la bioéquivalence moyenne à l'échelle sont de respectivement 109,4 % et 113,8 % sur l'échelle de rapport. Ces limites supérieures étant en-deçà de la limite supérieure de 125 % de la fourchette de bioéquivalence, la bioéquivalence moyenne à l'échelle est démontrée pour les variables  $ASC_{0-\infty}$  et  $C_{max}$ . De même, la bioéquivalence moyenne à l'échelle a été démontrée pour la variable secondaire  $ASC_{0-48h}$ . Pour les variables pharmacocinétiques primaires  $ASC_{0-\infty}$  et  $C_{max}$ , les intervalles de confiance à 90 % pour le rapport moyen « produit testé/produit de référence » sont de respectivement 100,0 % – 111,0 % et 106,8 % – 129,0 %. L'intervalle de confiance pour l' $ASC_{0-\infty}$  se situe à l'intérieur de la fourchette de bioéquivalence de 80 % – 125 %, tandis que celui de la  $C_{max}$  se situe à l'intérieur de la fourchette de bioéquivalence de 75 % – 133 %. Pour la variable secondaire  $ASC_{0-48h}$ , l'intervalle de confiance pour le rapport moyen « produit testé/produit de référence » se situe à l'intérieur de la fourchette de bioéquivalence de 80 % – 125 %.

**Tableau 16 – Résultats pour le telmisartan**

<p style="text-align: center;"><b>Telmisartan (80 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique ajustée Moyenne arithmétique (% CV)</b></p>				
<b>Paramètre</b>	<b>Association à dose fixe (Produit testé)*</b>	<b>Comprimés individuels (Produit de référence) †</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques ajustées (%)</b>	<b>IC<sub>90</sub> %</b>
ASC <sub>0-48h</sub> (ng•h/mL)	875,9 1158 (85,51)	820,7 1082 (83,46)	106,7	101,1 – 112,7
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	1034,5 1414 (92,50)	981,9 1364 (91,97)	105,4	100,0 – 111,0
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	196,4 251,5 (87,88)	167,3 207,0 (71,58)	117,4	106,8 – 129,0
t <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	1,00 (0,50-2,00)	1,00 (0,50 – 2,00)	s.o.	s.o.
t <sub>1/2</sub> <sup>1</sup> (h)	24,12 (29,65)	24,73 (35,90)	s.o.	s.o.

\* Lot n° 9960326

† Comprimés oblongs de telmisartan à 80 mg, lot n° 9960326;

§ Exprimé sous forme de médiane (min. – max.) uniquement.

<sup>1</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Pour l'hydrochlorothiazide, les intervalles de confiance à 90 % pour le rapport moyen « produit testé/produit de référence » sont de respectivement 91,8 % – 109,5 % et 90,8 % – 107,4 % pour les variables pharmacocinétiques primaires ASC<sub>0-∞</sub> et C<sub>max</sub>. Pour la variable pharmacocinétique Ae<sub>0-48h</sub>, l'intervalle de confiance pour le rapport moyen « produit testé/produit de référence » est de 91,0 % – 103,9 %. Tous les intervalles de confiance se situent à l'intérieur de la fourchette de bioéquivalence de 80 % – 125 %.

**Tableau 17 – Résultats pour l’hydrochlorothiazide**

<b>Hydrochlorothiazide (12,5 mg) D’après les données mesurées Moyenne géométrique ajustée Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Association à dose fixe (Produit testé)*	Comprimés individuels (Produit de référence) <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques ajustées (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-24h</sub> (ng•h/mL)	478,1 493,9 (25,73)	467,2 475,04 (19,09)	102,3	97,3 – 107,6
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	575,4 580,4 (27,46)	574,0 563,9 (19,85)	100,3	91,8 – 109,5
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	73,1 75,33 (26,14)	74,1 75,72 (26,61)	98,7	90,8 – 107,4
t <sub>MAX</sub> (h) <sup>§</sup>	2,00 (1,00 – 3,00)	2,00 (1,00 – 3,00)	s.o.	s.o.
t <sub>1/2</sub> <sup>1</sup> (h)	11,35 (43,10)	11,51 (36,33)	s.o.	s.o.

\* Lot n° 9960326

† Comprimés d’hydrochlorothiazide à 12,5 mg, lot n° F4260;

§ Exprimé sous forme de médiane (min. – max.) uniquement.

<sup>1</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

**Comprimés de telmisartan et d’hydrochlorothiazide à 80 mg / 12,5 mg**

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de telmisartan et d’hydrochlorothiazide à 80 mg / 12,5 mg – TEVA-TELMISARTAN HCTZ (Teva Canada Ltée) et <sup>Pr</sup>MICARDIS® Plus (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) – mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs, menée à l’insu chez 26 volontaires de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique à jeun.

**RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

<b>Telmisartan (1 × 80 mg telmisartan / 12,5 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %

<p style="text-align: center;">Telmisartan  (1 × 80 mg telmisartan / 12,5 mg hydrochlorothiazide)  Moyenne géométrique  Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90%</sub>
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	1116,64 1356,49 (65,61)	1181,52 1421,66 (64,71)	94,5	87,4 – 102,2
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	1233,67 1489,02 (64,13)	1366,12 1618,77 (61,37)	90,3	83,0 – 98,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	155,53 180,65 (54,94)	154,81 185,99 (65,40)	100,5	77,5 – 130,2
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,39 (68,26)	1,22 (65,60)		
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	23,00 (35,87)	27,13 (47,79)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés Micardis® Plus (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 12,5 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydrochlorothiazide (HCTZ) (1 × 80 mg telmisartan / 12,5 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	476,66 485,89 (23,44)	485,37 500,46 (27,81)	98,2	93,0 – 103,8
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	519,78 527,61 (20,66)	529,77 544,68 (26,34)	98,1	92,0 – 103,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	70,21 71,74 (22,30)	80,94 84,12 (32,51)	86,8	78,9 – 95,4
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,30 (43,41)	1,59 (33,63)		
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	8,94 (23,32)	9,01 (20,18)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>MICARDIS® PLUS (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 12,5 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

### **Comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide à 80 mg / 25 mg**

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide à 80 mg / 25 mg – TEVA-TELMISARTAN HCTZ (Teva Canada Ltée) et <sup>Pr</sup>MICARDIS® Plus (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) – mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs, menée à l'insu chez 30 volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé ayant reçu une dose unique à jeun.

#### **RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Telmisartan (1 × 80 mg telmisartan / 25 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-72</sub> <sup>3</sup> (ng•h/mL)	1152,08 1456,70 (77,03)	1186,84 1544,47 (82,39)	97,1	91,3 – 103,2
ASC <sub>t</sub> <sup>4</sup> (ng•h/mL)	1282,79 1677,55 (88,01)	1284,54 1731,78 (91,51)	99,9	92,6 – 107,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	188,88 241,71 (67,97)	226,59 279,29 (69,24)	83,4	71,2 – 97,5
t <sub>max</sub> <sup>5</sup> (h)	1,40 (67,24)	1,06 (55,03)		
t <sub>½</sub> <sup>4,5</sup> (h)	26,17 (41,23)	26,29 (47,04)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>MICARDIS® PLUS (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 25 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée).

<sup>3</sup> n = 29 sujets

<sup>4</sup> n = 26 sujets

<sup>5</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydrochlorothiazide (1 × 80 mg telmisartan / 25 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	953,97 983,50 (24,21)	996,26 1025,76 (23,63)	95,8	92,2 – 99,4
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	992,55 1019,39 (22,66)	1028,31 1055,67 (22,49)	96,5	93,4 – 99,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	136,32 140,76 (24,89)	147,46 153,91 (28,81)	92,4	88,0 – 97,1
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,88 (44,93)	1,65 (43,30)		
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	9,44 (15,04)	9,63 (13,93)		

<sup>1</sup> Comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ (telmisartan et hydrochlorothiazide), 80 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>MICARDIS® PLUS (telmisartan et hydrochlorothiazide) 80 mg / 25 mg (Boehringer Ingelheim Canada Ltée).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

#### Toxicologie générale

#### *Telmisartan et hydrochlorothiazide*

Des études d'une durée de 26 semaines sur la toxicité de doses répétées ont été menées chez le rat et le chien. La méthodologie de ces études visait à comparer le profil toxicologique du

telmisartan et de l'hydrochlorothiazide administrés seuls avec celui des deux agents administrés en association.

**Tableau 18 – Études sur la toxicité de doses répétées de telmisartan et hydrochlorothiazide**

Espèces	Dose Telmisartan/HCTZ (mg/kg/jour)	Durée	DSETO (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
Chien (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

DSETO = Dose sans effet toxique observé

Chez le rat, l'administration de doses orales répétées de telmisartan, avec ou sans hydrochlorothiazide, pendant 26 semaines, a produit une diminution dose-dépendante prononcée et persistante de la tension artérielle sans provoquer de 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 modifications histopathologiques et les variations observées dans les paramètres de biochimie clinique étaient semblables à celles observées dans les études précédentes sur la toxicité du telmisartan administré seul chez le rat. Pour l'essentiel donc, aucune toxicité nouvelle n'a été observée par suite de l'ajout de l'hydrochlorothiazide.

Chez le chien, l'administration de doses orales répétées de telmisartan et d'hydrochlorothiazide pendant 26 semaines a été associée à de la néphrotoxicité, ce qui cadre avec les observations faites dans des études antérieures où le telmisartan a été administré seul. L'ajout de 0,63 mg/kg d'hydrochlorothiazide à 4 mg/kg de telmisartan n'a pas augmenté la toxicité rénale, mais l'administration concomitante de 1,25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné une hausse significative de la toxicité. L'exacerbation de la néphrotoxicité chez cette espèce est atténuée par l'administration de soluté salin.

Aucun effet du telmisartan sur la fertilité des mâles ou sur celle des femelles n'a été observé.



## **Carcinogénicité**

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène ou mutagène de l'association telmisartan et hydrochlorothiazide n'a été menée, mais de telles études ont été réalisées avec chacun des constituants seuls. Or d'après le profil d'innocuité préclinique de l'association telmisartan et hydrochlorothiazide et les études pharmacocinétiques menées chez l'être humain, rien n'indique qu'il existe une interaction défavorable entre le telmisartan et l'hydrochlorothiazide.

### **Telmisartan**

Le pouvoir carcinogène du telmisartan a été évalué dans des études de 2 ans menées chez la souris et le rat, études dans lesquelles les premières ont reçu des doses de 10, 100 ou 1000 mg/kg et les seconds, des doses de 3, 15 ou 100 mg/kg par voie alimentaire. L'administration du médicament n'a pas affecté la survie globale dans l'une ou l'autre études, et nulle hausse de la mortalité en raison de tumeur n'a été observée. Aucune augmentation n'a été observée relativement à la fréquence globale des tumeurs, la fréquence des tumeurs bénignes ou malignes ou la multiplicité des tumeurs.

Les divers tests génotoxiques standard — essais de mutagénicité bactérienne sur *Salmonella typhimurium* et *E. coli*, essai de mutations génétiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois, essai cytogénétique sur des lymphocytes humains et test des micronoyaux *in vivo* chez la souris — n'ont révélé aucun effet délétère lié au telmisartan sur les gènes ou les chromosomes.

### **Hydrochlorothiazide**

Les données expérimentales disponibles ont révélé des résultats inconsistants quant à l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris, y compris des données contradictoires sur la survenue d'adénomes hépatiques observés chez la souris mâle, à la dose la plus élevée (concentrations alimentaires de 2000 ppm chez le rat et de 5000 ppm chez la souris), et de phéochromocytomes surrenaux observés dans une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

## **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

**Telmisartan et hydrochlorothiazide** : Une étude sur la toxicité pour le développement a été menée chez le rat, animaux ayant reçu des doses orales de telmisartan et d'hydrochlorothiazide en associations de 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 eu des effets plus toxiques chez la mère que chacun des agents administrés seul, les résultats indiquent une absence de pouvoir tératogène, fœtotoxique ou embryotoxique de l'association telmisartan et hydrochlorothiazide aux doses évaluées dans ce modèle animal.

**Telmisartan** : L'administration de doses de telmisartan de 5 à 100 mg/kg n'a eu aucun effet sur la performance de reproduction, les organes reproducteurs, la fécondité du père ou de la mère ou les paramètres de la portée dans les études sur la fécondité et la reproduction menées chez le rat. Nul potentiel tératogène ou embryotoxique n'a été observé par suite de l'administration de doses < 50 mg/kg par voie orale au cours de la gestation. Cependant, des études non cliniques ont révélé qu'aux doses toxiques, le telmisartan pouvait avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus élevé de parturitions 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.

Des traces de telmisartan ont été décelées dans le placenta, les fœtus et le liquide amniotique des animaux après administration de doses orales uniques de 1 mg/kg chez le rat.

**Hydrochlorothiazide** : Des doses d'hydrochlorothiazide ont été administrées par voie orale à des souris et à des rates gravides durant la période de gestation, à des doses allant jusqu'à 3000 et 1000 mg/kg/jour respectivement. Aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé.

L'hydrochlorothiazide n'a eu aucun effet indésirable sur la fécondité des souris et des rats des deux sexes ayant été exposés, par le biais de leur alimentation, à des doses de ≤ 100 mg/kg et de ≤ 4 mg/kg respectivement, administrées avant l'accouplement et durant la gestation.

### **Pharmacodynamie non clinique**

L'effet de l'association telmisartan et hydrochlorothiazide a été étudié chez le rat spontanément hypertendu. L'administration de doses orales répétées de 3 mg/kg/jour de telmisartan pendant 5 jours à des rats conscients a réduit la tension artérielle moyenne (TAM) de manière significative et soutenue, la diminution maximale ayant été d'environ 36 mm Hg.

L'hydrochlorothiazide seul (10 mg/kg/jour) n'a pas eu d'effet dans ce modèle, mais combiné au telmisartan (3 mg/kg/jour), il a entraîné un effet antihypertenseur significativement plus élevé que celui observé avec le telmisartan seul, produisant une réduction maximale d'environ 53 mm Hg. Qui plus est, par comparaison avec l'hydrochlorothiazide seul, l'administration du produit combiné a amélioré le déséquilibre du potassium dans ce modèle.

Une légère augmentation significative de la fréquence cardiaque (environ 20 bpm) a été observée durant le traitement par l'association telmisartan et hydrochlorothiazide. Cette

augmentation a rétrocedé durant la période de sevrage, les valeurs observées retournant aux valeurs témoins.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

- 1 Monographie de MICARDIS® PLUS (Comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 264042, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, 4 octobre 2022.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrTEVA-TELMISARTAN HCTZ

#### Comprimés de telmisartan et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TELMISARTAN HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TELMISARTAN HCTZ**.

#### Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La prise de TEVA-TELMISARTAN HCTZ durant la grossesse peut être nuisible pour le bébé à naître, voire causer son décès.
- Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre TEVA-TELMISARTAN HCTZ et communiquez avec votre médecin, votre professionnel de la santé le plus rapidement possible.

#### À quoi TEVA-TELMISARTAN HCTZ sert-il?

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ est utilisé chez les adultes pour abaisser la tension artérielle.

#### Comment TEVA-TELMISARTAN HCTZ agit-il?

TEVA-TELMISARTAN HCTZ renferme une association de 2 médicaments : le telmisartan et l'hydrochlorothiazide.

- Le telmisartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA par le nom de l'ingrédient médicinal qui se termine par « -SARTAN ». Ce médicament agit en bloquant une substance de l'organisme qui amène les vaisseaux à se contracter. Ce faisant, il contribue à abaisser la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique; il stimule la production d'urine. Ce médicament agit en amenant le rein à éliminer dans l'urine l'eau et le sel dont l'organisme n'a pas besoin. Ce faisant, il contribue lui aussi à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'hypertension, mais il contribue à la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre TEVA-TELMISARTAN HCTZ régulièrement, et ce, même

si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre ce médicament sans en parler au préalable avec votre professionnel de la santé.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-TELMISARTAN HCTZ?**

Ingrédients médicinaux : Telmisartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Eau purifiée, hydroxyde de sodium, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune (80 mg / 25 mg seulement), oxyde de fer rouge (80 mg / 12,5 mg seulement), sorbitol, stéarate de magnésium et talc.

### **TEVA-TELMISARTAN HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés de 80 mg / 12,5 mg et de 80 mg / 25 mg

### **Vous ne devez pas prendre TEVA-TELMISARTAN HCTZ si :**

- vous êtes allergique au telmisartan, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de TEVA-TELMISARTAN HCTZ (voir Quels sont les ingrédients de TEVA-TELMISARTAN HCTZ?);
- vous êtes allergique à un sulfamide — la plupart de ces médicaments comportent un ingrédient médicinal qui se termine par « -MIDE ». Cette classe de médicaments comprend d'autres diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »);
- vous avez eu une réaction allergique (enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou vous avez eu soudainement de la difficulté à respirer ou à avaler) à un ARA (médicament de la même classe que TEVA-TELMISARTAN HCTZ). Si c'est le cas, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse. La prise de TEVA-TELMISARTAN HCTZ pendant la grossesse peut entraîner des lésions et pourrait même causer la mort de votre bébé.
- vous allaitez, car TEVA-TELMISARTAN HCTZ passe dans le lait maternel;
- vous êtes allergique à certains sucres (intolérance au fructose, au lactose ou au sorbitol);
- vous avez reçu un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose, rare trouble génétique qui vous empêche de métaboliser le fructose. Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ à 80 mg / 12,5 mg et à 80 mg / 25 mg contiennent 56,74 mg d'un sucre similaire appelé sorbitol.
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène et vous êtes atteint de diabète ou de problèmes rénaux;
- vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose,
  - déficit en lactase de Lapp,

○ syndrome de malabsorption du glucose-galactose, car le lactose est un ingrédient non médicamenteux de TEVA-TELMISARTAN HCTZ.

**Avant de prendre TEVA-TELMISARTAN HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez des antécédents de réactions allergiques (œdème de Quincke);
- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous avez une valvule cardiaque ou une artère rétrécie;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez du diabète – TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut abaisser les taux de sucre dans le sang;
- vous souffrez d'un trouble du foie ou des reins;
- vous prenez l'un ou l'autre des agents suivants :
  - médicaments abaissant la tension artérielle, comme l'aliskirène;
  - inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
  - bêtabloquants (p. ex. acébutolol, métoprolol). NE CESSEZ PAS de prendre votre bêtabloquant sans en parler à votre professionnel de la santé, car de graves effets secondaires pourraient survenir.
- vous souffrez de lupus, maladie auto-immune qui peut affecter plusieurs parties du corps;
- vous souffrez de goutte, un type d'arthrite;
- vous êtes sous dialyse;
- vous présentez une déshydratation ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (une sorte de médicament « qui élimine l'eau » – auquel cas votre organisme conserve du potassium).
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous avez moins de 18 ans;
- votre professionnel de la santé vous a dit que vous êtes intolérant à certains sucres.
- vous ou un membre de votre famille avez eu un cancer de la peau;
- vous prenez un médicament qui renferme du lithium. La combinaison d'un tel médicament avec TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas recommandée.
- vous avez un plus grand risque d'un cancer de la peau parce que vous avez une peau pâle, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui empêchent votre système immunitaire de bien fonctionner.

### **Autres mises en garde pertinentes**

#### **Risque de cancer de la peau**

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec

l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez TEVA-TELMISARTAN HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

- Pendant que vous prenez TEVA-TELMISARTAN HCTZ :
  - Inspectez régulièrement votre peau afin de détecter toute nouvelle lésion. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
  - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage en cabine. Utilisez toujours un écran solaire (avec un FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme un nodule, une bosse, une plaie ou une tache) pendant votre traitement par TEVA-TELMISARTAN HCTZ.

### **Augmentation de la sensibilité de la peau au soleil**

La prise de TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (avec un FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.

**Chirurgie** : Si vous devez subir une chirurgie ou une anesthésie générale (même au cabinet du dentiste), prévenez le professionnel de la santé que vous prenez TEVA-TELMISARTAN HCTZ, car une chute soudaine de la tension artérielle associée à l'anesthésie pourrait survenir.

**Réactions allergiques / Œdème de Quincke** : Diverses réactions allergiques (œdème de Quincke) causant une enflure du tissu sous-cutané et affectant parfois le visage et la gorge sont survenues chez des personnes sous TEVA-TELMISARTAN HCTZ. Ces réactions allergiques peuvent survenir à tout moment durant le traitement par TEVA-TELMISARTAN HCTZ et peuvent être fatales. De très rares cas mortels ont été signalés. Si vous avez une réaction allergique, cessez de prendre TEVA-TELMISARTAN HCTZ et obtenez une aide médicale d'urgence.

**Analyses sanguines** : TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut donner lieu à des résultats anormaux lors d'analyses de sang. Ces analyses seront donc effectuées au moment choisi par votre professionnel de la santé, lequel en interprétera les résultats.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines** : Avant d'effectuer des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-TELMISARTAN HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère, des vertiges (sensation que votre entourage ou vous-même êtes en mouvement ou en rotation) ou un évanouissement peuvent survenir, surtout la première fois qu'on prend le médicament et lorsqu'on augmente la dose. Les patients qui ressentent de tels effets indésirables doivent s'abstenir d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**



### Interactions médicamenteuses graves

Si vous souffrez de diabète (de type 1 ou 2) ou de problèmes rénaux graves, ne prenez pas TEVA-TELMISARTAN HCTZ avec d'autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, comme les diurétiques (« médicaments pour éliminer l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). La prise de ces agents en concomitance avec TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut causer une chute très marquée de la tension artérielle.

#### Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-TELMISARTAN HCTZ :

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) utilisée pour traiter le syndrome de West.
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) ou les narcotiques (analgésiques puissants). Ces substances peuvent causer de l'hypotension (tension artérielle basse) et des étourdissements lorsqu'on se met debout alors qu'on était assis ou allongé.
- L'amphotéricine B, un antifongique.
- Les médicaments contre le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Les antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Les antidiabétiques, comme l'insuline et les médicaments à prise orale, tels que le répaglinide.
- Les bêtabloquants, médicament pour le traitement des problèmes cardiaques.
- Les résines qui agissent sur les acides biliaires et qui sont utilisées pour réduire le taux de cholestérol, comme la cholestyramine et le colestipol.
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- La digoxine, un médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques.
- Les médicaments qui ralentissent ou stimulent le transit intestinal, y compris l'atropine, le métoclopramide et le dompéridone.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate.
- Les médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol et le probénécide.
- Le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'enflure (p. ex. ibuprofène, naproxène, célécoxib).
- Les médicaments qui augmentent les taux de potassium sanguin, par exemple :
  - les diurétiques d'épargne potassique;
  - les suppléments de potassium ou;
  - les succédanés de sel contenant du potassium.
- Les amines pressives, telles que la norépinéphrine.
- Les relaxants musculaires, utilisés pour soulager les spasmes musculaires (p. ex. tubocurarine).
- La warfarine, utilisée pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins.

## Utilisation de TEVA-TELMISARTAN HCTZ

- TEVA-TELMISARTAN HCTZ n'est pas destiné au traitement de première intention. Votre état doit d'abord avoir été stabilisé à l'aide des composants individuels de TEVA-TELMISARTAN HCTZ (c'est-à-dire le telmisartan et l'hydrochlorothiazide) avant que vous ne puissiez utiliser ce médicament.
- Prenez TEVA-TELMISARTAN HCTZ exactement comme on vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre le médicament environ à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- TEVA-TELMISARTAN HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture, mais il faut le prendre de la même façon chaque jour.
- Les comprimés TEVA-TELMISARTAN HCTZ sont destinés à l'administration orale unquotidienne et doivent être pris entiers, avec du liquide.
- Si TEVA-TELMISARTAN HCTZ vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

## Dose habituelle

Adultes : Un comprimé par jour.

## Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-TELMISARTAN HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez simplement la prochaine à l'heure prévue. Ne doublez jamais la dose.

## Effets secondaires possibles de TEVA-TELMISARTAN HCTZ

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-TELMISARTAN HCTZ. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Mal de dos, douleur aux 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, maux d'estomac, douleur abdominale, flatulence, perte d'appétit, hypertrophie des glandes dans la bouche
- Sécheresse buccale
- Éruptions cutanées, eczéma, saignement sous la peau, apparition de taches rouges sur la peau;
- Somnolence, insomnie, fatigue
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Baisse de la libido
- Très rarement : Détresse respiratoire aiguë (dont les signes comprennent l'essoufflement, la fièvre, la faiblesse et la confusion).

Si vous avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (comprenant l'inflammation pulmonaire ou la présence de liquide dans les poumons) après la prise d'hydrochlorothiazide dans le passé, ou si vous êtes pris d'un essoufflement intense ou avez grand peine à respirer après la prise de TEVA-TELMISARTAN HCTZ, obtenez des soins médicaux d'urgence.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension</b> : Étourdissements, évanouissement, sensations ébrieuses. Peuvent se manifester lorsqu'on se met debout alors qu'on était assis ou allongé.	√		
<b>Anémie</b> : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
<b>Déséquilibre électrolytique</b> : Faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers.		√	
<b>Douleur thoracique</b>		√	
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> : 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		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.			
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Trouble du rein</b> : Changement de la fréquence des mictions (vous urinez plus souvent ou moins souvent), nausées, vomissements, mains et pieds enflés, fatigue.		√	
<b>Hyperglycémie</b> : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim.	√		
<b>Infection urinaire (cystite)</b> : Mictions fréquentes ou douloureuses, sentiment général de malaise.		√	
<b>RARE</b>			
<b>Dépression</b> : Humeur déprimée, perte d'intérêt pour les activités, changement de l'appétit et des habitudes de sommeil.	√		
<b>Hausse ou baisse du potassium dans le sang</b> : Battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et malaise généralisé.		√	
<b>Problèmes hépatiques</b> : Jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
<b>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)</b> : Palpitations, battements de cœur irréguliers, transpiration, faim, étourdissements.		√	
<b>Diminution du taux de plaquettes</b> : Ecchymoses, saignements, fatigue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
et faiblesse, présence de petits points violets ou rouges sous la peau.			
<b>Hyponatrémie (diminution du taux de sodium sanguin) :</b> Nausées, vomissements, crampes abdominales, agitation, confusion et hallucinations.		√	
<b>Baisse du taux de globules blancs :</b> Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) :</b> Essoufflement grave, fièvre, faiblesse ou confusion.			√
<b>Réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) :</b> Toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, ainsi que fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réaction allergique :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
respirer.			
<b>Rhabdomyolyse (dégradation de tissu musculaire endommagé) :</b> Douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines brun foncé (couleur thé).			√
<b>Troubles du rythme ou de la fréquence cardiaques :</b> Battements de cœur rapides ou irréguliers.		√	
<b>Septicémie (empoisonnement du sang) :</b> Frissons, confusion, fièvre ou baisse de la température du corps, tremblements, battements de cœur irréguliers (peut entraîner la mort).		√	
<b>Inflammation du pancréas :</b> Douleur abdominale qui persiste et s'intensifie en position couchée, nausées, vomissements.		√	
<b>Troubles oculaires :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Myopie :</b> Difficulté soudaine à voir loin ou vision trouble.</li> <li>• <b>Glaucome :</b> Augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux.</li> <li>• <b>Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) :</b> Taches aveugles, douleur oculaire, vue embrouillée.</li> </ul>			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.*

### **Conservation**

Conservez TEVA-TELMISARTAN HCTZ à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) et à l'abri d'une humidité excessive, dans l'emballage fourni par votre professionnel de la santé. Ne sortez les comprimés de l'emballage alvéolé qu'au moment de les prendre.

**Rangez TEVA-TELMISARTAN HCTZ hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.**

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TELMISARTAN HCTZ :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 24 février 2023