

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés
Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé à 40 mg/12,5 mg contient 57 mg de lactose (sous une forme monohydratée) et 147,04 mg de sorbitol (E420).

Chaque comprimé à 80 mg/12,5 mg contient 114 mg de lactose (sous une forme monohydratée) et 294,08 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés

Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à presque blanc ou blanc rosé sur une face et rose marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 15 mm x 7 mm.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés

Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à presque blanc ou blanc rosé sur une face et rose marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 18 mm x 9 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes de Tolucombi (40 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide et 80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'association à doses fixes doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacun des principes actifs pris individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée en fonction de la situation clinique.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan 80 mg.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénal

Bien que l'expérience soit limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, elle ne suggère pas d'effet indésirable rénal et un ajustement de la dose n'est pas jugé nécessaire. Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4). En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, l'association à dose fixe est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 4.3).

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

Insuffisance hépatique

Tolucombi doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie quotidienne de telmisartan ne doit pas excéder 40 mg en une prise. L'association à dose fixe est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tolucombi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Tolucombi n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Les comprimés de Tolucombi sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide. Tolucombi peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à toute autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

L'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. À moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un

médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, l'association telmisartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire, ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

L'association telmisartan/hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de tels patients, une modification, même mineure, de l'équilibre hydrique ou électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

L'association telmisartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) (voir rubrique 4.3). Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière des taux sériques du potassium, de la créatinine et de l'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

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

Hypovolémie et/ou déplétion sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles, en particulier l'hypovolémie et/ou la déplétion sodée, doivent être corrigés avant toute administration de Tolucombi. Des cas isolés d'hyponatrémie s'accompagnant de symptômes neurologiques (nausée, désorientation progressive, apathie) ont été observés avec l'utilisation d'hydrochlorothiazide.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

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

hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie ou, plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Effets métaboliques et endocriniens

Les traitements par dérivés thiazidiques peuvent diminuer la tolérance au glucose alors que, chez les patients diabétiques sous telmisartan et traités par insuline ou par antidiabétiques, une hypoglycémie peut survenir. Par conséquent, une surveillance de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut s'avérer nécessaire lorsque cela est indiqué. Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans le médicament, aucun effet ou seuls des effets mineurs ont été rapportés. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tous les patients traités par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers.

Tous les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une asthénie, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (voir rubrique 4.8).

- Hypokaliémie

Bien que le traitement par diurétiques thiazidiques puisse entraîner une hypokaliémie, celle-ci peut être limitée par un traitement conjoint par telmisartan. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (voir rubrique 4.5).

- Hyperkaliémie

Inversement, l'activité antagoniste exercée par le composant telmisartan du médicament sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous telmisartan/hydrochlorothiazide, une insuffisance rénale et/ou cardiaque et un diabète sucré constituent des facteurs de risque de survenue d'une hyperkaliémie. La prudence est de rigueur en cas d'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (voir rubrique 4.5).

- Alcalose hypochlorémique

Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

- Hypercalcémie

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium.

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

- Hypomagnésémie

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Lactose, sorbitol et sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg contient 147,04 mg de sorbitol par comprimé, équivalent à 5 mg/kg/jour, si le poids corporel est de 29,8 kg. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg contient 294,08 mg de sorbitol par comprimé, équivalent à 5 mg/kg/jour, si le poids corporel est de 58,8 kg. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Les patients pesant 58,8 kg ou moins, avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Différences ethniques

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

Cardiopathie ischémique

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

Précautions d'ordre général

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme, mais également chez des patients sans ce type d'antécédents. Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux systémiques ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre le traitement l'hydrochlorothiazide

aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d'urgence doit être envisagé. Un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers (voir rubrique 4.8). Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconSIDérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Tolucombi doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

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

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont Tolucombi). L'administration concomitante de lithium et de telmisartan/hydrochlorothiazide est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée lors de l'utilisation concomitante.

Médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple, autres diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G sodique, acide salicylique et ses dérivés).

En cas d'administration concomitante de l'un de ces produits avec l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Produits de contraste iodés

Une déshydratation consécutive à l'administration de diurétiques augmente le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses de produits de contraste

iodés. Le patient doit être réhydraté avant l'administration du produit iodé.

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, sels de régime contenant du potassium, ciclosporine ou autres médicaments tels que l'héparine sodique)

En cas d'association de ces médicaments à un traitement par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée. L'expérience de l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que leur association avec les médicaments précités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et qu'elle est, par conséquent, déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple, digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes :

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

Glycosides digitaliques

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

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Autres agents antihypertenseurs

Le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostéron (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Cholestyramine et résines chélatrices

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple, les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée) l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite. Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Amines vasopressives (par exemple, noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple, tubocurarine)

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

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

L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide et de sulfinpyrazone. L'administration conjointe de dérivés thiazidiques peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Sels de calcium

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en diminuant son excréition. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la dose du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

Bêtabloquants et diazoxide

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

Agents anticholinergiques (par exemple, atropine, bipéridène)

Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique.

Amantadine

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les risques d'effets indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure, cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. À moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connu pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveaux-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets chez le fœtus et le nouveau-né tels qu'un ictere, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

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

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

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

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été menée avec l'association à dose fixe ni avec les substances utilisées séparément.

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

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

Tolucombi peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une syncope ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de médicaments antihypertenseurs tels que l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

Si ces événements indésirables surviennent, le patient doit éviter de réaliser des tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec telmisartan/hydrochlorothiazide a été comparable à celle observée avec le telmisartan seul au cours des essais cliniques randomisés incluant 1471 patients traités par l'association telmisartan-hydrochlorothiazide (835) ou par le telmisartan seul (636). Aucune relation linéaire n'a été mise en évidence entre la dose et le taux de survenue des effets indésirables, aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus lors de toutes les études cliniques et se manifestant plus fréquemment ($p \leq 0,05$) au cours du développement clinique chez les patients traités par telmisartan-hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification système-organe-classe. Les effets indésirables déjà observés pour chacun des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par telmisartan/hydrochlorothiazide, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique. Les effets indésirables signalés par le passé avec l'une ou l'autre des substances sont susceptibles de survenir avec Tolucombi, même s'ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques menés avec ce produit.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) observés lors des études contrôlées contre placebo et après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence		
		Telmisartan/ hydrochlorothiazide	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazide
Infections et infestations	Sepsis y compris d'évolution fatale		rare ²	
	Bronchite	rare		
	Pharyngite	rare		
	Sinusite	rare		
	Infections des voies respiratoires supérieures		peu fréquent	
	Infections des voies urinaires		peu fréquent	
	Cystite		peu fréquent	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			fréquence indéterminée ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		peu fréquent	
	Éosinophilie		rare	
	Thrombocytopénie		rare	rare
	Purpura thrombopénique			rare
	Anémie aplasique			fréquence indéterminée
	Anémie hémolytique			très rare
	Aplasie médullaire			très rare
	Leucopénie			très rare
	Agranulocytose			très rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		rare	
	Hypersensibilité		rare	très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	peu fréquent		très fréquent
	Hyperuricémie	rare		fréquent
	Hyponatrémie	rare	rare	fréquent
	Hyperkaliémie		peu fréquent	
	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)		rare	
	Hypomagnésémie			fréquent
	Hypercalcémie			rare
	Alcalose hypochlorémique			très rare
	Perte d'appétit			fréquent
	Hyperlipidémie			très fréquent
	Hyperglycémie			rare

	Diabète sucré insuffisamment contrôlé			rare
Affections psychiatriques	Anxiété	peu fréquent	rare	
	Dépression	rare	peu fréquent	rare
	Insomnie	rare	peu fréquent	
	Troubles du sommeil	rare		rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	fréquent		rare
	Syncope	peu fréquent	peu fréquent	
	Paresthésie	peu fréquent		rare
	Somnolence		rare	
	Céphalée			rare
Affections oculaires	Troubles de la vision	rare	rare	rare
	Vision floue	rare		
	Glaucome aigu à angle fermé			fréquence indéterminée
	Épanchement choroidien			fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertigo	peu fréquent	peu fréquent	
Affections cardiaques	Tachycardie	peu fréquent	rare	
	Arythmie	peu fréquent		rare
	Bradycardie		peu fréquent	
Affections vasculaires	Hypotension	peu fréquent	peu fréquent	
	Hypotension orthostatique	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Vascularite nécrosante			très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	peu fréquent	peu fréquent	
	Détresse respiratoire	rare		très rare
	Pneumonie	rare		très rare
	Œdème pulmonaire	rare		très rare
	Toux		peu fréquent	
	Pneumopathie interstitielle		très rare ^{1,2}	
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			très rare
Affections gastrointestinales	Diarrhée	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Sécheresse buccale	peu fréquent	rare	
	Flatulence	peu fréquent	peu fréquent	
	Douleur abdominale	rare	peu fréquent	
	Constipation	rare		rare
	Dyspepsie	rare	peu fréquent	
	Vomissement	rare	peu fréquent	fréquent

	Gastrite	rare		
	Gêne abdominale		rare	rare
	Nausée			fréquent
	Pancréatite			très rare
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique	rare ²	rare ²	
	Ictère			rare
	Cholestase			rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Angioedème (y compris d'évolution fatale)	rare	rare	
	Érythème	rare	rare	
	Prurit	rare	peu fréquent	
	Rash	rare	peu fréquent	fréquent
	Hyperhidrose	rare	peu fréquent	
	Urticaire	rare	rare	fréquent
	Eczéma		rare	
	Éruption d'origine médicamenteuse		rare	
	Éruption cutanée toxique		rare	
	Syndrome de type lupus			très rare
	Réactions de photosensibilité			rare
	Nécrolyse épidermique toxique			très rare
	Érythème polymorphe			fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale	peu fréquent	peu fréquent	
	Spasmes musculaires (crampes dans les jambes)	peu fréquent	peu fréquent	fréquence indéterminée
	Myalgie	peu fréquent	peu fréquent	
	Arthralgie	rare	rare	
	Douleur dans les membres (douleur dans les jambes)	rare	rare	
	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)		rare	
	Lupus érythémateux disséminé	rare ¹		très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale aiguë		peu fréquent	peu fréquent
	Glycosurie			rare

Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	peu fréquent		fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	peu fréquent	peu fréquent	
	Syndrome pseudo-grippal	rare	rare	
	Douleur	rare		
	Asthénie (faiblesse)		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Fièvre			fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de l'uricémie	peu fréquent	rare	
	Élévation de la créatinine sanguine	rare	peu fréquent	
	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CKP)	rare	rare	
	Élévation des enzymes hépatiques	rare	rare	
	Baisse du taux d'hémoglobine		rare	

¹ Basé sur les études après commercialisation.

² Voir les sous-rubriques ci-dessous pour plus d'informations.

a Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par le telmisartan ou le placebo. L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec le telmisartan (41,4 %) a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %). Les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires Fréquence indéterminée

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique

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

Septicémie

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée de septicémie a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir rubrique 5.1).

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à une association temporaire au telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Cancer de la peau non mélanome

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

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage en telmisartan dans l'espèce humaine sont limitées. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

Symptômes

Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie, des étourdissements, des vomissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés. Un surdosage en hydrochlorothiazide induit une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et une hypovolémie résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer des troubles du rythme dus à la prise conjointe d'un digitalique ou de certains anti-arythmiques.

Traitement

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémofiltration et n'est pas dialysable. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et diurétiques, Code ATC: C09DA07.

Tolucombi est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, Tolucombi entraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Mécanisme d'action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, efficace par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, qu'il s'agisse du récepteur AT2 ou d'autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux

ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

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

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, entraînant une augmentation de l'élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique. L'association avec le telmisartan tend à s'opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l'administration de l'hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L'effet persiste environ 6 à 12 heures.

Effets pharmacodynamiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours. Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond. Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25 620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg ($n = 8\ 542$), ramipril 10 mg ($n = 8\ 576$), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg ($n = 8\ 502$), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire

cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC_{97,5} % [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC_{97,5} % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

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

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

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

Dans l'essai PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des septicémies a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43; IC 95% [1,00; 2,06]); l'incidence des septicémies d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07; IC95% [1,14; 3,76]). L'incidence plus élevée des septicémies associées au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour plus d'informations, voir ci-dessus sous le titre « Prévention cardiovasculaire ».

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

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

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

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

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

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\sim 25\ 000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\ 000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.

Absorption:

Telmisartan: Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg et d'environ 19 % pour une dose de 160 mg. À partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique

significative.

Hydrochlorothiazide: Après administration orale de l'association à doses fixes, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée est d'environ 60 %.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.

L'hydrochlorothiazide est lié à 64 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est de $0,8 \pm 0,3$ L/kg.

Biotransformation

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

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

Élimination

Telmisartan: Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1500 mL/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.

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

Linéarité/non-linéarité

Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg avec une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (Cmax et ASC) pour des doses croissantes. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Patients âgées

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune modification significative sur la réduction de la pression artérielle ou l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide plus élevées que chez l'homme a été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Des concentrations plasmatiques plus faibles ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités par dialyse. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les patients insuffisants rénaux et n'est pas dialysable. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine moyenne de 90 mL/min, la demi-vie d'élimination de

l'hydrochlorothiazide était augmentée. Chez les patients anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études précliniques de sécurité réalisées avec l'association telmisartan – hydrochlorothiazide chez le rat et le chien normotendus, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques n'ont pas montré d'effets autres que ceux déjà observés avec les principes actifs pris individuellement. Les résultats des études de toxicologie n'ont pas d'implication en thérapeutique humaine.

Les études précliniques déjà réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II ont mis en évidence les anomalies toxicologiques suivantes: diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématoctrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou limitées par un apport sodé oral et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles avec le telmisartan.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant, à des doses toxiques de telmisartan, un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observée.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence pour le telmisartan lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris. Les études menées avec l'hydrochlorothiazide ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Mannitol
Méglumine
Povidone (K30)
Oxyde de fer rouge (E172)
Silice colloïdale anhydre
Hydroxyde de sodium (E524)
Fumarate de stéaryl sodique
Sorbitol (E420)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformées (OPA/Alu/PVC//Alu): 3 ans.

Plaquette thermoformées (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu): 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimé dans une boîte.

Plaquettes (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu): 14 x 1 et 98 x 1 comprimé dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés

EU/1/13/821/001

EU/1/13/821/002

EU/1/13/821/003

EU/1/13/821/004

EU/1/13/821/005

EU/1/13/821/006

EU/1/13/821/007

EU/1/13/821/008

EU/1/13/821/009

EU/1/13/821/010

EU/1/13/821/031

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés

EU/1/13/821/011

EU/1/13/821/012

EU/1/13/821/013

EU/1/13/821/014

EU/1/13/821/015

EU/1/13/821/016

EU/1/13/821/017

EU/1/13/821/018

EU/1/13/821/019

EU/1/13/821/020

EU/1/13/821/032

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 mars 2013
Date du dernier renouvellement : 8 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 114 mg de lactose (sous une forme monohydratée) et 294,08 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à blanc-jaune sur une face et jaune marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 18 mm x 9 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes de Tolucombi (80 mg de telmisartan / 25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) ou chez des adultes antérieurement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'association à doses fixes doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacun des principes actifs pris individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée en fonction de la situation clinique.

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

Tolucombi est également disponible sous deux autres dosages: 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénal

Bien que l'expérience soit limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée,

elle ne suggère pas d'effet indésirable rénal et un ajustement de la dose n'est pas jugé nécessaire. Une surveillance périodique de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4). En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, l'association à dose fixe est contre-indiquée chez les 24 patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 4.3). Le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Tolucombi doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. La posologie quotidienne de telmisartan ne doit pas excéder 40 mg en une prise. L'association à dose fixe est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tolucombi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Tolucombi n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Les comprimés de Tolucombi sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide. Tolucombi peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à toute autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), anurie.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie.

L'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

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

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, l'association telmisartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire, ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

L'association telmisartan/hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution chez les patients

présentant une altération de la fonction hépatique ou une atteinte hépatique évolutive. Chez de tels patients, une modification mineure de l'équilibre hydrique ou électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

L'association telmisartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 4.3). Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière des taux sériques du potassium, de la créatinine et de l'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

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

Hypovolémie et/ou déplétion sodée Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles, en particulier l'hypovolémie et/ou la déplétion sodée, doivent être corrigés avant toute administration de Tolucombi.

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

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

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Effets métaboliques et endocriniens

Les traitements par dérivés thiazidiques peuvent diminuer la tolérance au glucose alors que, chez les patients diabétiques sous telmisartan et traités par insuline ou par antidiabétiques, une hypoglycémie peut survenir. Par conséquent, une surveillance de la glycémie doit être envisagée chez ces patients; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut s'avérer nécessaire lorsque cela est indiqué. Un traitement par dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans le médicament, aucun effet ou seuls des effets mineurs ont été rapportés. Chez certains patients, le traitement par dérivés thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou une crise de goutte.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tous les patients traités par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers.

Tous les dérivés thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une asthénie, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements (voir rubrique 4.8).

- Hypokaliémie

Bien que le traitement par diurétiques thiazidiques puisse entraîner une hypokaliémie, celle-ci peut être limitée par un traitement conjoint par telmisartan. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes ou par l'hormone corticotrope (ACTH) (voir rubrique 4.5).

- Hyperkaliémie

Inversement, l'activité antagoniste exercée par le composant telmisartan du médicament sur les récepteurs AT1 de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'a été rapportée sous telmisartan/hydrochlorothiazide, une insuffisance rénale et/ou cardiaque et un diabète sucré constituent des facteurs de risque de survenue d'une hyperkaliémie. La prudence est de rigueur en cas d'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (voir rubrique 4.5).

- Alcalose hypochlorémique

Les hypochlorémies sont en général mineures et ne nécessitent pas de traitement spécifique.

- Hypercalcémie

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie significative peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

- Hypomagnésémie

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5).

Lactose, sorbitol et sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 294,08 mg de sorbitol par comprimé, équivalent à 5 mg/kg/jour, si le poids corporel est de 58,8 kg. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Les patients pesant 58,8 kg ou moins, avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Differences ethniques

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

Cardiopathie ischémique

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

Précautions d'ordre général

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir, plus particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme, mais également chez des patients sans ce type d'antécédents. Des exacerbations ou activations de lupus érythémateux systémique ont été rapportées lors de traitements par dérivés thiazidiques incluant l'hydrochlorothiazide.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la reprise du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux rayons UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé

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

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers (voir rubrique 4.8). Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Tolucombi doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

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

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont telmisartan/hydrochlorothiazide). L'administration concomitante de lithium et de telmisartan/hydrochlorothiazide est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée lors de l'utilisation concomitante.

Médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (par exemple, autres diurétiques hypokaliémiants, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G sodique, acide salicylique et ses dérivés)

En cas d'administration concomitante de l'un de ces produits avec l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance de la kaliémie est recommandée car ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Produits de contraste iodés

Une déshydratation consécutive à l'administration de diurétiques augmente le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses de produits de contraste iodés. Le patient doit être réhydraté avant l'administration du produit iodé.

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, sels de régime contenant du potassium, ciclosporine ou autres médicaments tels que l'héparine sodique)

En cas d'association de ces médicaments à un traitement par l'association hydrochlorothiazide-telmisartan, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée. L'expérience de l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine montre que leur association avec les médicaments précités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et qu'elle est, par conséquent, déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de telmisartan/hydrochlorothiazide à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple, digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes:

- Antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, hydroquinidine, disopyramide).

- Antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains antipsychotiques (par exemple, thioridazine, chlorpromazine, lévomepromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres produits (par exemple, bérpidil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Glycosides digitaliques

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

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Autres agents antihypertenseurs

Le telmisartan peut augmenter l'effet hypotenseur d'autres agents antihypertenseurs.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostéron (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine

La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Cholestyramine et résines chélatrices

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple, les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée) l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence.

Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l' AUC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Amines vasopressives (par exemple, noradrénaline)

L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple, tubocurarine)

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

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

L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire, en particulier une augmentation des doses de probénécide et de sulfipyrazone. L'administration conjointe de dérivés thiazidiques peut accroître le risque de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Sels de calcium

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en diminuant son excréition. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la dose du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

Bétabloquants et diazoxide

L'effet hyperglycémiant des bétabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les dérivés thiazidiques.

Agents anticholinergiques (par exemple, atropine, bipéridène)

Ces médicaments peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastrointestinale et le taux de vidange gastrique.

Amantadine

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter les risques d'effets indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure, cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. À moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connu pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveaux-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets chez le fœtus et le nouveau-né tels qu'un ictere, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

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

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de telmisartan/hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

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

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été menée avec l'association à dose fixe ni avec les substances utilisées séparément.

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

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

Tolucombi peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une syncope ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir lors de la prise de médicaments antihypertenseurs tels que l'association telmisartan/ hydrochlorothiazide.

Si ces événements indésirables surviennent, le patient doit éviter de réaliser des tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/12,5 mg. Aucune relation

linéaire n'a été mise en évidence entre la dose et le taux de survenue des effets indésirables, aucune relation n'a été identifiée avec le sexe, l'âge, ou l'ethnie des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus lors de toutes les études cliniques et se manifestant plus fréquemment ($p \leq 0,05$) au cours du développement clinique chez les patients traités par telmisartan-hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification système-organe-classe. Les effets indésirables déjà observés pour chacun des principes actifs pris individuellement peuvent survenir en cas de traitement par telmisartan/hydrochlorothiazide, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

Les effets indésirables signalés par le passé avec l'une ou l'autre des substances sont susceptibles de survenir avec Tolucombi, même s'ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques menés avec ce produit.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables (MedDRA) observés lors des études contrôlées contre placebo et après la commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence		
		Telmisartan/ hydrochlorothiazide	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazide
Infections et infestations	Sepsis y compris d'évolution fatale		rare ²	
	Bronchite	rare		
	Pharyngite	rare		
	Sinusite	rare		
	Infections des voies respiratoires supérieures		peu fréquent	
	Infections des voies urinaires		peu fréquent	
	Cystite		peu fréquent	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)			fréquence indéterminée ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		peu fréquent	
	Éosinophilie		rare	
	Thrombocytopénie		rare	rare
	Purpura thrombopénique			rare
	Anémie aplasique			fréquence indéterminée
	Anémie hémolytique			très rare

	Aplasie médullaire			très rare
	Leucopénie			très rare
	Agranulocytose			très rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique		rare	
	Hypersensibilité		rare	très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	peu fréquent		très fréquent
	Hyperuricémie	rare		fréquent
	Hyponatrémie	rare	rare	fréquent
	Hyperkaliémie		peu fréquent	
	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)		rare	
	Hypomagnésémie			fréquent
	Hypercalcémie			rare
	Alcalose hypochlorémique			très rare
	Perte d'appétit			fréquent
	Hyperlipidémie			très fréquent
	Hyperglycémie			rare
	Diabète sucré insuffisamment contrôlé			rare
Affections psychiatriques	Anxiété	peu fréquent	rare	
	Dépression	rare	peu fréquent	rare
	Insomnie	rare	peu fréquent	
	Troubles du sommeil	rare		rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	fréquent		rare
	Syncope	peu fréquent	peu fréquent	
	Paresthésie	peu fréquent		rare
	Somnolence		rare	
	Céphalée			rare
Affections oculaires	Troubles de la vision	rare	rare	rare
	Vision floue	rare		
	Glaucome aigu à angle fermé			fréquence indéterminée
	Épanchement choroïdien			fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertigo	peu fréquent	peu fréquent	
Affections cardiaques	Tachycardie	peu fréquent	rare	
	Arythmie	peu fréquent		rare
	Bradycardie		peu fréquent	
Affections vasculaires	Hypotension	peu fréquent	peu fréquent	
	Hypotension orthostatique	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Vascularite nécrosante			très rare

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	peu fréquent	peu fréquent	
	Détresse respiratoire	rare		très rare
	Pneumonie	rare		très rare
	Œdème pulmonaire	rare		très rare
	Toux		peu fréquent	
	Pneumopathie interstitielle		très rare ^{1,2}	
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)			très rare
Affections gastrointestinales	Diarrhée	peu fréquent	peu fréquent	fréquent
	Sécheresse buccale	peu fréquent	rare	
	Flatulence	peu fréquent	peu fréquent	
	Douleur abdominale	rare	peu fréquent	
	Constipation	rare		rare
	Dyspepsie	rare	peu fréquent	
	Vomissement	rare	peu fréquent	fréquent
	Gastrite	rare		
	Gêne abdominale		rare	rare
	Nausée			fréquent
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique/trouble hépatique	rare ²	rare ²	
	Ictère			rare
	Cholestase			rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Angioœdème (y compris d'évolution fatale)	rare	rare	
	Érythème	rare	rare	
	Prurit	rare	peu fréquent	
	Rash	rare	peu fréquent	fréquent
	Hyperhidrose	rare	peu fréquent	
	Urticaire	rare	rare	fréquent
	Eczéma		rare	
	Éruption d'origine médicamenteuse		rare	
	Éruption cutanée toxique		rare	
	Syndrome de type lupus			très rare
	Réactions de photosensibilité			rare
	Nécrolyse épidermique toxique			très rare
	Érythème polymorphe			fréquence indéterminée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale	peu fréquent	peu fréquent	
	Spasmes musculaires (crampes dans les jambes)	peu fréquent	peu fréquent	fréquence indéterminée
	Myalgie	peu fréquent	peu fréquent	
	Arthralgie	rare	rare	
	Douleur dans les membres (douleur dans les jambes)	rare	rare	
	Douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)		rare	
	Lupus érythémateux disséminé	rare ¹		très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale aiguë		peu fréquent	peu fréquent
	Glycosurie			rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	peu fréquent		fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	peu fréquent	peu fréquent	
	Syndrome pseudo-grippal	rare	rare	
	Douleur	rare		
	Asthénie (faiblesse)		peu fréquent	fréquence indéterminée
	Fièvre			fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de l'uricémie	peu fréquent	rare	
	Élévation de la créatinine sanguine	rare	peu fréquent	
	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CKP)	rare	rare	
	Élévation des enzymes hépatiques	rare	rare	
	Baisse du taux d'hémoglobine		rare	

¹ Basé sur les études après commercialisation.

² Voir les sous-rubriques ci-dessous pour plus d'informations.

^a Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par le telmisartan ou le placebo. L'incidence globale des effets indésirables observés lors du développement clinique avec le telmisartan (41,4 %) a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %). Les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

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

Septicémie

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à une association temporaire au telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Cancer de la peau non mélanome

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

Angioedème intestinal

Des cas d'angioédème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage en telmisartan dans l'espèce humaine sont limitées. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

Symptômes

Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie; une bradycardie, des étourdissements, des vomissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés. Un surdosage en hydrochlorothiazide induit une déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une hypovolémie résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer des troubles du rythme dus à la prise conjointe d'un digitalique ou de certains anti-arythmiques.

Traitements

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémofiltration et n'est pas dialysable. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être étendu sur le dos et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Tolucombi est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, Tolucombi entraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Mécanisme d'action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, efficace par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, qu'il s'agisse du récepteur AT2 ou d'autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

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

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, entraînant une augmentation de l'élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique. L'association avec le telmisartan tend à s'opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l'administration de l'hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L'effet persiste environ 6 à 12 heures.

Effets pharmacodynamiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours. Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 mg et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

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

supplémentaire (résultant en une diminution globale de 11,5/9,9 mm Hg de la PAS et de la PAD).

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Prévention cardiovasculaire

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

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC_{97,5} % [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC_{97,5} % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2 954) ou placebo (n = 2 972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC₉₅ % [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC₉₅ % [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC₉₅ % [0,85 ; 1,24]).

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

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

Dans l'essai PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des septicémies a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43; IC 95% [1,00; 2,06]); l'incidence des septicémies d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07; IC95% [1,14; 3,76]). L'incidence plus élevée des septicémies associées au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour plus d'informations, voir ci-dessus sous le titre « Prévention cardiovasculaire ».

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

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

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

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

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

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose

cumulative \geq 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (\sim 25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (\sim 100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.

Absorption

Telmisartan: Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg et d'environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas. Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. L'administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide : Après administration orale de l'association à doses fixes, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée est d'environ 60 %.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.

L'hydrochlorothiazide est lié à 64 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est de 0,8 \pm 0,3 L/kg.

Biotransformation

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

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

Élimination

Telmisartan: Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à

20 heures.

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

Linéarité/non-linéarité

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

L'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Patients âgés

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune modification significative sur la réduction de la pression artérielle ou l'incidence des hypotensions orthostatiques n'a été mise en évidence chez la femme. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez la femme, une tendance à des concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide plus élevées que chez l'homme a été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Des concentrations plasmatiques plus faibles ont été observées chez des patients présentant une insuffisance rénale et traités par dialyse. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les patients insuffisants rénaux et n'est pas dialysable. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine moyenne de 90 mL/min, la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide était augmentée. Chez les patients anuriques fonctionnels, la demi-vie d'élimination est d'environ 34 heures.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique de sécurité complémentaire n'a été réalisée avec l'association à dose fixe 80 mg/25 mg. Au cours des études précliniques précédemment réalisées avec l'association telmisartan – hydrochlorothiazide chez le rat et le chien normotendus, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques n'ont pas montré d'effets autres que ceux déjà observés avec les principes actifs pris individuellement. Les résultats des études de toxicologie n'ont pas d'implication en thérapeutique humaine.

Les études précliniques déjà réalisées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II ont mis en évidence les anomalies toxicologiques suivantes: diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), modifications des paramètres hémodynamiques rénaux (augmentation du taux plasmatique d'urée et de créatinine), augmentation de l'activité rénine plasmatique, hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires et lésions de la muqueuse gastrique. Les lésions gastriques peuvent être prévenues ou limitées par un apport sodé oral et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles avec le telmisartan.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant, à des doses toxiques de telmisartan, un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observée.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence pour le telmisartan lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris. Les études menées avec l'hydrochlorothiazide ont mis en évidence des effets génotoxiques et carcinogènes équivoques dans certains modèles expérimentaux.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Mannitol
Méglumine
Povidone (K30)
Silice colloïdale anhydre
Hydroxyde de sodium (E524)
Fumarate de stéaryl sodique
Sorbitol (E420)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformées (OPA/Alu/PVC//Alu): 3 ans.

Plaquette thermoformées (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu): 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimé dans une boîte.

Plaquettes (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu): 14 x 1 et 98 x 1 comprimé dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/821/021
EU/1/13/821/022
EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 mars 2013
Date du dernier renouvellement : 8 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA-POLSKA Sp.z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Pologne

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Un PGR actualisé sera soumis calendrier adopté par le CHMP.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PVC//Alu):

14 x 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé
56 x 1 comprimé
60 x 1 comprimé
84 x 1 comprimé
90 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé
100 x 1 comprimé

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu):

14 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/821/001
EU/1/13/821/002
EU/1/13/821/003
EU/1/13/821/004
EU/1/13/821/005
EU/1/13/821/006
EU/1/13/821/007
EU/1/13/821/008
EU/1/13/821/009
EU/1/13/821/010
EU/1/13/821/031

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tolucombi 40 mg/12,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Uniquement sur les plaquettes thermoformées contenant 7 comprimés

LUN

MAR

MER

JEU

VEN

SAM

DIM

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PVC//Alu):

14 x 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé
56 x 1 comprimé
60 x 1 comprimé
84 x 1 comprimé
90 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé
100 x 1 comprimé

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu):

14 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/821/011
EU/1/13/821/012
EU/1/13/821/013
EU/1/13/821/014
EU/1/13/821/015
EU/1/13/821/016
EU/1/13/821/017
EU/1/13/821/018
EU/1/13/821/019
EU/1/13/821/020
EU/1/13/821/032

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/12,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Uniquement sur les plaquettes thermoformées contenant 7 comprimés

LUN

MAR

MER

JEU

VEN

SAM

DIM

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé contient 80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et du sorbitol (E420).
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PVC//Alu):

14 x 1 comprimé
28 x 1 comprimé
30 x 1 comprimé
56 x 1 comprimé
60 x 1 comprimé
84 x 1 comprimé
90 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé
100 x 1 comprimé

Plaquette thermoformée (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu):

14 x 1 comprimé
98 x 1 comprimé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/821/021
EU/1/13/821/022
EU/1/13/821/023
EU/1/13/821/024
EU/1/13/821/025
EU/1/13/821/026
EU/1/13/821/027
EU/1/13/821/028
EU/1/13/821/029
EU/1/13/821/030
EU/1/13/821/033

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tolucombi 80 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolucombi 80 mg/25 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Uniquement sur les plaquettes thermoformées contenant 7 comprimés

LUN

MAR

MER

JEU

VEN

SAM

DIM

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Tolucombi 40 mg/12,5 mg comprimés
Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimés
Tolucombi 80 mg/25 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tolucombi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolucombi
3. Comment prendre Tolucombi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tolucombi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tolucombi et dans quels cas est-il utilisé

Tolucombi est une association de deux principes actifs, le telmisartan et l'hydrochlorothiazide, dans un comprimé. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée.

- Le telmisartan appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiotensine II est une substance produite naturellement par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. Le telmisartan bloque cet effet de l'angiotensine II, ce qui entraîne une relaxation des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. Il permet d'augmenter le débit urinaire, ce qui diminue la pression artérielle.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, une hypertension artérielle peut endommager les vaisseaux sanguins de divers organes ce qui peut parfois aboutir à une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou rénale, un accident vasculaire cérébral ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. Il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de vérifier qu'elle se situe dans les limites de la normale.

Tolucombi (40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg) est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée (hypertension artérielle essentielle) chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan seul.

Tolucombi (80 mg/25 mg) est utilisé pour traiter une pression artérielle élevée (hypertension artérielle essentielle) chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Tolucombi 80 mg/12,5 mg ou chez les patients ayant été préalablement stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolucombi

Ne prenez jamais Tolucombi

- si vous êtes allergique au telmisartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous êtes allergique à l'hydrochlorothiazide ou à toute autre substance dérivée des sulfamides.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Tolucombi au début de la grossesse – voir rubrique « Grossesse »)
- si vous avez des troubles hépatiques sévères tels une cholestase ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire) ou toute autre maladie sévère du foie.
- si vous avez une maladie sévère des reins ou une anurie (volume d'urine inférieur à 100 mL par jour).
- si votre médecin a déterminé que la concentration en potassium dans votre sang était basse ou que celle du calcium était élevée, et si cette anomalie ne s'est pas améliorée avec un traitement.
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Tolucombi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Tolucombi si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes:

- Pression artérielle basse (hypotension), surtout en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel dûs à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée, des vomissements ou une hémofiltration.
- Maladie rénale ou greffe de rein.
- Sténose de l'artère rénale (rétrécissement de l'artère d'un rein ou des deux).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Diabète.
- Goutte.
- Taux d'aldostérone élevé (rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Lupus érythémateux disséminé, maladie où l'organisme est attaqué par son propre système immunitaire.
- La substance active, l'hydrochlorothiazide, peut provoquer une réaction inhabituelle, entraînant une diminution de la vision et une douleur dans les yeux. Ces dernières pourraient être des symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'une augmentation de la pression dans les yeux et peuvent apparaître dans les heures voire les semaines après la prise de Tolucombi. Si elle n'est pas traitée, cela peut conduire à une altération définitive de la vision.
- Si vous avez eu un cancer de la peau ou si vous développez une lésion cutanée inattendue pendant le traitement. Le traitement par l'hydrochlorothiazide, en particulier l'utilisation à long terme à fortes doses, peut augmenter le risque de certains types de cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome). Protégez votre peau des rayonnements solaires et UV lorsque vous utilisez Tolucombi.

Informez votre médecin avant de prendre Tolucombi:

- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux d'électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang. Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Tolucombi ».
- si vous prenez de la digoxine.

- si vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou un liquide dans les poumons) à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous développez un essoufflement sévère ou des difficultés à respirer après avoir pris Tolucombi, consultez immédiatement un médecin.

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée après avoir pris Tolucombi. Votre médecin décidera de la poursuite du traitement. N'arrêtez pas de prendre Tolucombi de votre propre initiative.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Tolucombi est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir rubrique « Grossesse »).

Un traitement par l'hydrochlorothiazide peut entraîner un déséquilibre électrolytique. Les symptômes typiques d'un déséquilibre électrolytique sont les suivants: bouche sèche, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, nausées, vomissements, fatigue musculaire et battements cardiaques anormalement rapides (plus de 100 battements par minute). Si vous ressentez l'un de ces troubles, prévenez votre médecin.

Vous devez également informer votre médecin si vous remarquez une augmentation de la sensibilité de votre peau au soleil avec des symptômes de coup de soleil (comme une rougeur de la peau, des démangeaisons, une inflammation, des cloques) apparaissant plus rapidement que d'habitude.

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez dire à votre médecin que vous prenez Tolucombi.

Tolucombi peut être moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs.

Enfants et adolescents

Le traitement par Tolucombi n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tolucombi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Tolucombi:

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments induisant une hypokaliémie (taux bas de potassium dans le sang) tels qu'autres diurétiques, laxatifs (par exemple huile de ricin), corticoïdes (par exemple prednisone), ACTH (une hormone), amphotéricine (médicament antifongique), carbénoxolone (utilisé pour le traitement des ulcères buccaux), pénicilline G sodique (un antibiotique) et acide salicylique et ses dérivés.
- Produits de contraste iodés utilisés pour les examens d'imagerie.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que des diurétiques épargneurs de potassium, suppléments en potassium, substituts du sel contenant du potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ciclosporine (un médicament immunosuppresseur) et d'autres médicaments tels que l'héparine sodique (un anticoagulant).
- Médicaments sensibles aux variations du taux de potassium dans le sang tels que des médicaments pour le cœur (par exemple digoxine) ou destinés à normaliser le rythme cardiaque (par exemple quinidine, disopyramide, amiadarone, sotalol), des médicaments utilisés pour le traitement de troubles mentaux (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine) et d'autres médicaments tels que certains antibiotiques (par exemple sparfloxacine, pentamidine) ou certains médicaments utilisés pour traiter des réactions allergiques (par exemple terfénadine).

- Médicaments utilisés dans le traitement du diabète (insuline ou médicaments utilisés par voie orale tel que la metformine).
- Cholestyramine et colestipol, médicaments utilisés pour diminuer le taux de lipides sanguins.
- Médicaments utilisés pour augmenter la pression artérielle, tel que la noradrénaline.
- Médicaments entraînant une relaxation musculaire, tel que le tubocurarine.
- Suppléments en calcium et/ou suppléments en vitamine D.
- Médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine et le bipéridène (médicaments utilisés pour traiter divers troubles tels que les crampes gastro-intestinales, les spasmes des voies urinaires, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson et utilisé comme adjuvant lors d'une anesthésie).
- Amantadine (médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et aussi pour traiter ou prévenir certaines maladies provoquées par des virus).
- Autres médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, corticostéroïdes, antalgiques (tels que des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), médicaments utilisés pour le traitement d'un cancer, de la goutte ou d'une arthrite.
- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Tolucombi » et « Avertissements et précautions »).
- Digoxine.

Tolucombi peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou pouvant avoir un effet hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine). De plus, l'alcool, les barbituriques, les stupéfiants ou les antidépresseurs peuvent aggraver une pression artérielle basse. Cela peut se manifester par des étourdissements au passage à la position debout. Vous devez consulter votre médecin afin de savoir s'il sera nécessaire d'adapter la dose de ces autres médicaments quand vous prendrez Tolucombi.

L'effet de Tolucombi peut être réduit en cas de prise simultanée d'un AINS (médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène).

Tolucombi avec des aliments et de l'alcool

Vous pouvez prendre Tolucombi avec ou sans aliments.

Evitez de prendre de l'alcool avant d'en avoir parlé avec votre médecin. L'alcool pourrait entraîner une chute plus importante de votre pression artérielle et/ou augmenter le risque de présenter des sensations vertigineuses ou de vous sentir mal.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Tolucombi avant que vous soyiez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Tolucombi. Tolucombi est déconseillé pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point d'allaiter. Tolucombi est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin vous prescrira normalement un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes ressentent des vertiges, s'évanouissent ou ont la tête qui tourne lors du traitement par Tolucombi. Si vous ressentez l'un de ces effets, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Tolucombi contient du lactose, du sorbitol et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Tolucombi 40 mg/12,5 mg contient 147,04 mg de sorbitol par comprimé, équivalent à 5 mg/kg/jour, si le poids corporel est de 29,8 kg.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg et Tolucombi 80 mg/25 mg contiennent 294,08 mg de sorbitol par comprimé, équivalent à 5 mg/kg/jour, si le poids corporel est de 58,8 kg.

Les patients pesant 58,8 kg ou moins, doivent prendre en considération que le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiquée(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

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

3. Comment prendre Tolucombi

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Tolucombi est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Tolucombi avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Tolucombi tous les jours tant que votre médecin vous le prescrira.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser 40 mg de telmisartan une fois par jour.

Si vous avez pris plus de Tolucombi que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Tolucombi, vous pouvez présenter des symptômes tels qu'une pression artérielle basse et des battements rapides du cœur. Des battements lents du cœur, des sensations vertigineuses, des vomissements, une fonction rénale réduite incluant une insuffisance rénale, ont également été rapportés. En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, une faible pression artérielle et des taux faibles de potassium dans le sang peuvent aussi apparaître de façon prononcée, ce qui peut entraîner des nausées, une somnolence et des crampes musculaires et/ou des battements irréguliers du cœur associés à une utilisation concomitante de médicaments tels que des digitaliques ou certains traitements anti arythmiques. Prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Tolucombi

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Tolucombi, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. ***Ne prenez pas*** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate :

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants :

Septicémie* (aussi appelée « empoisonnement du sang »), est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme, gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angioédème, y compris d'évolution fatale), formation de cloques avec décollement de la couche supérieure de la peau (nécrolyse épidermique toxique) ; ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) ou très rares (nécrolyse épidermique toxique, pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin.

Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale. Une augmentation de l'incidence des septicémies a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Tolucombi.

Possibles effets indésirables de Tolucombi:

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10):

Étourdissements.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100):

Diminution du taux de potassium dans le sang, anxiété, malaises (syncope), sensations de picotements, de fourmillements (paresthésies), sensations de chute (vertiges), battements rapides du cœur (tachycardie), troubles du rythme cardiaque, pression artérielle basse, une soudaine chute de la pression artérielle au passage à la position debout, essoufflement (dyspnée), diarrhée, bouche sèche, flatulences, douleurs dorsales, spasmes musculaires, douleurs musculaires, dysfonction érectile (inaptitude à avoir ou à conserver une érection), douleurs dans la poitrine, augmentation du taux d'acide urique.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000):

Inflammation des poumons (bronchite), maux de gorge, inflammation des sinus, augmentation du taux d'acide urique, faible taux de sodium dans le sang, sensation de tristesse (dépression), difficultés à s'endormir (insomnie), troubles du sommeil, vision altérée, vision trouble, difficultés à respirer, douleurs abdominales, constipation, ballonnements (dyspepsie), vomissements, inflammation de l'estomac (gastrite), anomalies de la fonction du foie (les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable), rougeurs de la peau (érythème), réactions allergiques telles que démangeaisons ou éruptions, augmentation de la transpiration, urticaire, douleurs des articulations (arthralgies) et douleurs dans les extrémités (douleurs aux jambes), crampes musculaires, activation ou aggravation d'un lupus érythémateux disséminé (une maladie où le système immunitaire s'attaque à son propre organisme, ce qui provoque des douleurs articulaires, des éruptions cutanées et de la fièvre), syndrome pseudo-grippal, douleurs, augmentation des taux de créatinine, des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase dans le sang.

Les effets indésirables rapportés avec chacun des composants pris séparément sont des effets indésirables potentiels de Tolucombi, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques menés avec ce produit.

Telmisartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant le telmisartan seul:

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

Infection des voies respiratoires supérieures (par exemple, maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), infections urinaires, infection de la vessie, déficit en globules rouges (anémie), taux élevé de potassium, battements du cœur lents (bradycardie), toux, insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, faiblesse, toux.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000)

Taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), réactions allergiques graves (par exemple hypersensibilité, réaction anaphylactique), taux

bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), somnolence, gêne gastrique, eczéma (une maladie de peau), éruption d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite), diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang).

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000)

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Angioedème intestinal : un gonflement de l'intestin se manifestant par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée a été signalé après l'utilisation de produits similaires.

*Cet événement peut être dû au hasard ou être lié à un mécanisme actuellement inconnu.

**Des cas de fibroses progressives du tissu pulmonaire ont été rapportés lors de l'administration de telmisartan. Toutefois, le lien de causalité avec le telmisartan n'est pas connu.

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients prenant l'hydrochlorothiazide seul:

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10)

Augmentation du taux de graisse dans le sang.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

Sensations nauséuses (nausées), faible taux de magnésium dans le sang.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

Insuffisance rénale aiguë.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000)

Faible nombre de plaquettes (thrombopénie), ce qui augmente le risque de saignements et d'hématomes (petites marques mauves rougeâtres sur la peau ou un autre tissu, provoquées par un saignement), taux élevé de calcium dans le sang, taux élevé de sucre dans le sang, mal de tête, gêne abdominale, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), excès de substances biliaires dans le sang (cholestase), réaction de photosensibilité, mauvais contrôle du taux de glucose dans le sang chez les patients présentant un diabète, présence de sucre dans les urines (glycosurie).

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000)

Dégénération anormale des globules rouges (anémie hémolytique), fonctionnement anormal de la moelle osseuse, réduction du nombre de globules blancs (leucopénie, agranulocytose), réactions allergiques graves (par exemple hypersensibilité), augmentation du pH en raison du faible taux de chlorure dans le sang (trouble de l'équilibre acido-basique, alcalose hypochlorémique), détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion), inflammation du pancréas, syndrome de type lupus (syndrome qui imite une maladie appelée lupus érythémateux disséminé où le système immunitaire s'attaque à son propre organisme), inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite nécrosante).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Inflammation d'une glande salivaire, cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome), déficit en cellules sanguines (anémie aplasique), diminution de la vision et douleur dans les yeux (signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'un glaucome aigu à angle fermé), troubles de la peau, par exemple inflammation des vaisseaux sanguins de la peau, augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil, éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (signes éventuels d'un érythème polymorphe), faiblesse, altération de la fonction rénale.

Des cas isolés de faible taux de sodium dans le sang s'accompagnant de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, manque d'intérêt ou d'énergie) ont été observés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci

s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tolucombi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de température pour sa conservation.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tolucombi

- Les principes actifs sont le telmisartan et l'hydrochlorothiazide.
Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.
- Les autres composants sont l'hydroxypropylcellulose, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, le mannitol, la méglumine, la povidone (K30), l'oxyde de fer rouge (E172) – uniquement dans les comprimés 40 mg/12,5 mg et 80 mg/12,5 mg, la silice colloïdale anhydre, l'hydroxyde de sodium, le fumarate de stéaryl sodique, le sorbitol (E420) et l'oxyde de fer jaune (E172) – uniquement dans les comprimés 80 mg/25 mg. Voir rubrique 2 "Tolucombi contient du lactose, du sorbitol et du sodium".

Comment se présente Tolucombi et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 40 mg/12,5 mg: Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à presque blanc ou blanc rosé sur une face et rose marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 15 mm x 7 mm.

Comprimés à 80 mg/12,5 mg: Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à presque blanc ou blanc rosé sur une face et rose marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 18 mm x 9 mm.

Comprimés à 80 mg/25 mg: Comprimé ovale bicouche et de forme biconvexe, blanc à blanc-jaune sur une face et jaune marbré sur l'autre face. Dimensions du comprimé: 18 mm x 9 mm.

Plaquettes (OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 et 100 x 1 comprimé dans une boîte.

Plaquettes (OPA/Alu/PE avec agent dessicatif//Alu): 14 x 1 et 98 x 1 comprimé dans une boîte.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricants

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Pologne

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le

représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France EurL

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busutil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.