

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés

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

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés

Comprimés ovales et biconvexes, blancs à blanc cassé, de dimensions 6,55 x 13,6 mm portant l'inscription "TH" sur une face.

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés

Comprimés oblongs, blancs à blanc-cassé, de dimensions 9,0 x 17,0 mm portant l'inscription "TH 12.5" sur les deux faces.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes Actelsar HCT (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

Actelsar HCT doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique

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

Actelsar HCT est également disponible au dosage de 80 mg/ 25 mg.

Populations particulières Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg en une prise quotidienne. Actelsar HCT n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Actelsar HCT chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d' administration

Les comprimés d' Actelsar HCT sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, pendant ou en dehors des repas

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^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie

L'utilisation concomitante de Actelsar HCT et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez des patients atteints de diabète milletus ou d'insuffisance rénale (GFR < 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 (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, 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, Actelsar HCT 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.

En outre, Actelsar HCT 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 Actelsar HCT 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

Actelsar HCT 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 Actelsar HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de Actelsar HCT chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

Hypovolémie intravasculaire

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

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

Il est prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension et d'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'inhibiteurs ECA, de l'antagoniste de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si la thérapie du double blocage est considéré comme absolument nécessaire, elle devrait être conduite sous la supervision d'un spécialiste et soumise à une fréquente surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les inhibiteurs ECA et les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas être utilisés de manière concomitante chez les patients atteints de 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 Actelsar HCT 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 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 Actelsar HCT, 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 l'association avec le 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 du telmisartan sur les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (voir rubrique 4.5).

- Hyponatrémie et alcalose hypochlorémique

Aucune donnée n'indique que Actelsar HCT puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. 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).

Différences ethniques

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

Autres précautions

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 aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, étant un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par l'association telmisartan/hydrochlorothiazide. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

Cancer de la peau non mélanome

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

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux

rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

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

Excipient(s)

Sodium

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

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

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont telmisartan/hydrochlorothiazide). L'administration concomitante de lithium et de Actelsar HCT 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 hypokaliémians, 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).

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 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 pré-cités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et, par conséquent, est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

Une surveillance régulière de la kaliémie et une surveillance électrocardiographique sont recommandées en cas d'association de Actelsar HCT à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (par exemple glycosides digitaliques, antiarythmiques) et les médicaments suivants

pouvant induire des torsades de pointes (incluant certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe Ia (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 bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terféridine, vincamine IV).

Glycosides digitaliques

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

Digoxine

Lorsque le telmisartan a été co-administré avec la digoxine, des augmentations médianes de la concentration plasmatique maximale en digoxine (49%) et dans la concentration résiduelle (20%) ont été observées. Lors de l'initiation, l'ajustement et l'arrêt du telmisartan, les niveaux en digoxine doivent être monitorés afin de maintenir les niveaux au sein de l'intervalle thérapeutique.

Autres agents antihypertenseurs

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

Les données des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) suite à l'utilisation combinée des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou de l'aliskiren est associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un agent RAAS à effet simple (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement de la dose des antidiabétiques 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 (AINS)

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'AUC₀₋₂₄ 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 sulfinpyrazone. L'administration 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 excrétion. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la posologie du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

Bêtabloquants et diazoxide

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

Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou biperidène)

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'événements indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate)

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion 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 (ARAI) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} 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 d'études 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. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-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 1^{er} 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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets foetaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et d'une hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez la femme enceinte sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Actelsar HCT 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 Si l'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si l'hydrochlorothiazide est utilisée pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

Fertilité

Dans des études pré-cliniques, 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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec Actelsar HCT 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 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 chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par Actelsar HCT, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

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

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

Infections et infestations

Rare : Bronchite, pharyngite, sinusite

Affections du système immunitaire

Rare : Exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Hypokaliémie

Rare : Hyperuricémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Anxiété

Rare : Dépression

Affections du système nerveux

Fréquent : Sensations vertigineuses

Peu fréquent : Syncope, paresthésies

Rare : Insomnie, troubles du sommeil

Affections oculaires	
Rare :	Troubles de la vision, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Tachycardie, arrhythmies
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Dyspnée
Rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et oedème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Diarrhée, sécheresse buccale, flatulences
Rare :	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, vomissements, gastrite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Anomalie de la fonction hépatique / trouble hépatique ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Angioedème (d'évolution fatale possible), érythème, prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgies
Rare :	Arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Douleurs thoraciques
Rare :	Syndrome pseudo-grippal, douleurs
Investigations	
Peu fréquent :	Augmentation de l'uricémie
Rare :	Elévation du taux de créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), élévation des enzymes hépatiques

¹ : Basé sur les études après commercialisation

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

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

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

Telmisartan

Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par 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 suivants 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.

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections hautes de l'appareil respiratoire, infections urinaires incluant des cystites,
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ³

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Eosinophilie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections cardiaques

Peu fréquent :	Bradycardie
----------------	-------------

Affections du système nerveux

Rare :	Somnolence
--------	------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Toux
Très rare :	Pneumopathie interstitielle ³

Affections gastro-intestinales

Rare :	Troubles gastriques
--------	---------------------

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Arthrose, douleur tendineuse
--------	------------------------------

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)
----------------	--

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent :	Asthénie
----------------	----------

Investigations

Rare :	Baisse du taux d'hémoglobine
--------	------------------------------

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

Hydrochlorothiazide

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

Les effets indésirables suivants dont la fréquence est indéterminée ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul :

Infections and infestations

Fréquence indéterminée : Sialadénite

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : Thrombocytopénie (parfois avec purpura)

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

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Réactions anaphylactiques, hypersensibilité

Affections du système endocrinien

Fréquence indéterminée : Diabète sucré insuffisamment contrôlé

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Hypomagnésémie

Rare : Hypercalcémie

Très rare : Alcalose hypochlorémique

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

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : Agitation

Affections du système nerveux

Rare : Céphalée

Fréquence indéterminée : Étourdissements

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Xanthopsie, épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu par fermeture d'angle

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : Vascularite nécrosante

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Fréquence indéterminée : Pancréatite, troubles gastriques

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Ictère hépatique, ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Réaction de type lupus érythémateux, réactions de photosensibilité, vascularite cutanée, syndrome de Lyell, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : Faiblesse

Affections du rein et des voies urinaires

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : Fièvre

Investigations

Fréquence indéterminée : Augmentation des triglycérides

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique

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

Sepsis

Dans l'essai PROFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée 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 la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Cancer de la peau non mélanome

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine ; antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA07.

Actelsar HCT 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, Actelsar HCT 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, y compris pour le récepteur AT₂ et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par 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 événements indésirables liés à la bradykinine.

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. 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.

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 = 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 = 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 (IC_{95 %} [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]).

Deux essais complets, randomisés et contrôlés (ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation de la combinaison d'un inhibiteur ECA et d'un antagoniste de l'angiotensine II.

ONTARGET est une étude qui a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type II accompagnés de preuves de lésions des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

VA NEPHRON-D est une étude menée chez des patients avec un diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats et la mortalité rénales et / ou cardiovasculaires, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, une insuffisance rénale aiguë et/ou une hypotension a été observé par rapport à une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques semblables, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs d'ECA et des antagonistes de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs d'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) est une étude qui visait à tester l'avantage d'ajouter l'aliskiren au traitement standard d'un inhibiteur d'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire ou des deux. L'étude a pris fin prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Des décès d'origine cardiovasculaires et des AVC étaient numériquement plus fréquents dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo et des événements indésirables et indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo.

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

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

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

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

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

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\sim 25\,000$ 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 l'association 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 de l'hydrochlorothiazide et du 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 (AUC) 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'AUC 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 telmisartan/hydrochlorothiazide, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée 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 68 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan marqué au ^{14}C , 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 (> 97 %) est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minimale 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'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Patients âgés

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune 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 également été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale n'intervient pas dans la clairance du telmisartan. D'après l'expérience limitée de l'utilisation du telmisartan chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, valeur moyenne 50 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est réduit. Au cours d'une étude 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 patients 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 résultats toxicologiques également bien connus d'après 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/améliorées par l'administration d'une solution de chlorure de sodium par voie orale et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan.

Aucun effet tératogène n'a été clairement 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 observé.

Aucun effet mutagène, et aucun effet clastogène pertinent n'ont été clairement 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 foetotoxique de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium (E470b)

Hydroxide de potassium

Méglumine

Povidone

Carboxyméthylamidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour les plaquette Al/Al et les flacons pour les comprimés en PEHD :

2 ans.

Pour les plaquette Al/PVC/PVDC :

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes Al/Al et flacons pour les comprimés en PEHD :

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Plaquettes Al/PVC/PVDC :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Al/Al, Plaquette Al/PVC/PVdC et flacon pour comprimés en PEHD avec bouchon en PEBD et un dessiccateur en PEHD rempli de silice.

Plaquette Al/Al : 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés

Plaquette AL/PVC/PVdC : 28, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés

Plaquette Al/PVC/PVdC : 14, 28, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Flacon pour comprimés : 30, 90 et 250 comprimés

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

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

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés

EU/1/13/817/043
EU/1/13/817/001
EU/1/13/817/042
EU/1/13/817/002
EU/1/13/817/003
EU/1/13/817/004
EU/1/13/817/005
EU/1/13/817/006
EU/1/13/817/007
EU/1/13/817/008
EU/1/13/817/009
EU/1/13/817/010
EU/1/13/817/011
EU/1/13/817/012
EU/1/13/817/013

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés

EU/1/13/817/014
EU/1/13/817/015
EU/1/13/817/044
EU/1/13/817/016
EU/1/13/817/017

EU/1/13/817/018
EU/1/13/817/019
EU/1/13/817/020
EU/1/13/817/021
EU/1/13/817/022
EU/1/13/817/023
EU/1/13/817/024
EU/1/13/817/025
EU/1/13/817/026
EU/1/13/817/027
EU/1/13/817/028

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

Date de première autorisation : 13 mars 2013

Date du dernier renouvellement : 15 décembre 2017

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

Actelsar HCT 80 mg/25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complete des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés d'Actelsar HCT 80 mg /25 sont des comprimés ovales et biconvexes blancs à blanc-cassé, de dimensions 9,0 x 17,0 mm portant l'inscription "TH" sur uen face et "25" sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

L'association à doses fixes Actelsar HCT (80 mg de telmisartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) est indiquée chez les adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorothiazide) ou chez l'adulte ayant été précédemment stabilisé par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide donnés séparément.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Actelsar HCT doit être utilisé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le telmisartan en monothérapie. Il est recommandé d'adapter les doses de chacune des substances actives prises individuellement avant de passer à l'association à doses fixes. La substitution directe du telmisartan en monothérapie par l'association à doses fixes peut être envisagée, en fonction de la situation clinique

- Actelsar HCT 80 mg/25 mg peut être administré en une prise par jour aux patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par telmisartan Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg ou chez les patients ayant été précédemment stabilisés par le telmisartan et l'hydrochlorothiazide donnés séparément.

Actelsar HCT est également disponible aux dosages de 40 mg/12,5 mg et 80 mg/ 12,5 mg.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder un comprimé de Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg en une prise quotidienne. Actelsar HCT n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les dérivés thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients dont la fonction hépatique est altérée (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Actelsar HCT chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés d'Actelsar HCT sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, pendant ou en dehors des repas.

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^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Cholestase et obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie

L'utilisation concomitante d'Actelsar HCT et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez des patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, 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, Actelsar HCT 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.

En outre, Actelsar HCT 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 Actelsar HCT 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

Actelsar HCT 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 Actelsar HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. L'expérience de l'utilisation de Actelsar HCT chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée est limitée. En conséquence, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine et d'acide urique est recommandée. Une hyperazotémie, liée au traitement par diurétique thiazidique, peut survenir chez les patients insuffisants rénaux.

Hypovolémie intravasculaire

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

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

Il est prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension et d'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'inhibiteurs ECA, de l'antagoniste de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si la thérapie du double blocage est considérée comme absolument nécessaire, elle devrait être conduite sous la supervision d'un spécialiste et soumise à une fréquente surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les inhibiteurs ECA et les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas être utilisés de manière concomitante chez les patients atteints de 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 Actelsar HCT 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 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 Actelsar HCT, 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 l'association avec le 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 du telmisartan sur les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II peut entraîner une hyperkaliémie. Bien qu'aucune hyperkaliémie cliniquement significative n'ait été rapportée sous Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT à des diurétiques d'épargne potassique, à un traitement de supplémentation potassique ou à des sels de régime contenant du potassium (voir rubrique 4.5).

- Hyponatrémie et alcalose hypochlorémique

Aucune donnée n'indique que Actelsar HCT puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. 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).

Différences ethniques

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

Autres précautions

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 aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, étant un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par l'association telmisartan/hydrochlorothiazide. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

Cancer de la peau non mélanome

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

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

Toxicité respiratoire aiguë

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

Excipient(s)

Sodium

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

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

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont telmisartan/hydrochlorothiazide). L'administration concomitante de lithium et de Actelsar HCT 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 hypokaliémisants, 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).

Médicaments pouvant augmenter la kaliémie ou entraîner une hyperkaliémie (par exemple inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 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 pré-cités peut entraîner des augmentations de la kaliémie et, par conséquent, est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

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

- Antiarythmiques de classe Ia (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 bédridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terféndine, vincamine IV).

Glycosides digitaliques

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

Digoxine

Lorsque le telmisartan a été co-administré avec la digoxine, des augmentations médianes de la concentration plasmatique maximale en digoxine (49 %) et dans la concentration résiduelle (20 %) ont été observées. Lors de l'initiation, l'ajustement et l'arrêt du telmisartan, les niveaux en digoxine doivent être monitorés afin de maintenir les niveaux au sein de l'intervalle thérapeutique.

Autres agents antihypertenseurs

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

Les données des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) suite à l'utilisation combinée des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou de l'aliskiren est associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un agent RAAS à effet simple (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement de la dose des antidiabétiques 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 (AINS)

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'AUC₀₋₂₄ 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 sulfinpyrazone. L'administration 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 excrétion. En cas de prescription d'une supplémentation calcique ou de médicaments d'épargne calcique (par exemple, un traitement à la vitamine D), la calcémie doit être surveillée et la posologie du traitement adaptée en fonction de la calcémie.

Bêtabloquants et diazoxide

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

Agents anticholinergiques (par exemple atropine ou 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'événements indésirables liés à l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide ou méthotrexate)

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion 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 (ARAI) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} 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 d'études 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. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtototoxicité (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^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-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 1^{er} 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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la 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 Actelsar HCT 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 Si l'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si l'hydrochlorothiazide est utilisée pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

Fertilité

Dans des études pré-cliniques, 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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la sensation vertigineuse. Des angioedèmes 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 de telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/12,5 mg. L'incidence de ces événements indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables survenus 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 chacune des substances actives prises individuellement peuvent survenir en cas de traitement par Actelsar HCT, même s'ils n'ont pas été observés au cours du développement clinique.

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

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

Infections et infestations

Rare : Bronchite, pharyngite, sinusite

Affections du système immunitaire

Rare : Exacerbation ou activation du lupus érythémateux disséminé¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Hypokaliémie

Rare : Hyperuricémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Anxiété

Rare : Dépression

Affections du système nerveux

Fréquent : Sensations vertigineuses

Peu fréquent : Syncope, paresthésies

Rare : Insomnie, troubles du sommeil

Affections oculaires

Rare : Troubles de la vision, vision floue

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie, arrhythmies

Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Dyspnée
Rare :	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et oedème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Diarrhée, sécheresse buccale, flatulences
Rare :	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, vomissements, gastrite
Affections hépatobiliaires	
Rare :	Anomalie de la fonction hépatique / trouble hépatique ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Angioedème (d'évolution fatale possible), érythème, prurit, rash, hyperhidrose, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Douleurs dorsales, spasmes musculaires, myalgies
Rare :	Arthralgies, crampes musculaires, douleurs dans les membres
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Douleurs thoraciques
Rare :	Syndrome pseudo-grippal, douleurs
Investigations	
Peu fréquent :	Augmentation de l'uricémie
Rare :	Elévation du taux de créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK), élévation des enzymes hépatiques

¹ : Basé sur les études après commercialisation

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

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

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

Telmisartan

Les effets indésirables sont survenus avec une fréquence similaire chez les patients traités par 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 suivants 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.

Infections et infestations

Peu fréquent :	Infections hautes de l'appareil respiratoire, infections urinaires incluant des cystites,
Rare :	Sepsis y compris d'évolution fatale ³

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Anémie
Rare :	Eosinophilie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare :	Hypersensibilité, réactions anaphylactiques
--------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections cardiaques

Peu fréquent :	Bradycardie
----------------	-------------

Affections du système nerveux

Rare :	Somnolence
--------	------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Toux
Très rare :	Pneumopathie interstitielle ³

Affections gastro-intestinales

Rare :	Troubles gastriques
--------	---------------------

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare :	Arthrose, douleur tendineuse
--------	------------------------------

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	Insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)
----------------	--

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent :	Asthénie
----------------	----------

Investigations

Rare :	Baisse du taux d'hémoglobine
--------	------------------------------

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

Hydrochlorothiazide

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

Les effets indésirables suivants dont la fréquence est indéterminée ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul :

Infections and infestations

Fréquence indéterminée :	Sialadénite
--------------------------	-------------

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : Thrombocytopénie (parfois avec purpura)

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

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Réactions anaphylactiques, hypersensibilité

Affections du système endocrinien

Fréquence indéterminée : Diabète sucré insuffisamment contrôlé

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Hypomagnésémie

Rare : Hypercalcémie

Très rare : Alcalose hypochlorémique

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

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : Agitation

Affections du système nerveux

Rare : Céphalée

Fréquence indéterminée : Étourdissements

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Xanthopsie, épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu par fermeture d'angle

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : Vascularite nécrosante

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Fréquence indéterminée : Pancréatite, troubles gastriques

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Ictère hépatique, ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : Réaction de type lupus érythémateux, réactions de photosensibilité, vascularite cutanée, syndrome de Lyell, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : Faiblesse

Affections du rein et des voies urinaires

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquence indéterminée : Fièvre

Investigations
Fréquence indéterminée : Augmentation des triglycérides

Description des effets indésirables sélectionnés

Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique

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

Sepsis

Dans l'essai PROfESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée 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 la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Cancer de la peau non mélanome

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine ; antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA07.

Actelsar HCT 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, Actelsar HCT 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, y compris pour le récepteur AT₂ et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par 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 événements indésirables liés à la bradykinine.

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. 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 lisinapril).

Lors d'un essai clinique contrôlé mené en double aveugle (évaluation de l'efficacité n = 687 patients) chez des patients n'ayant pas répondu à l'association 80 mg/12,5 mg, Actelsar HCT 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 Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg (différence des modifications moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale). Un essai de suivi avec l'association 8 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 poolée de deux études cliniques similaires de 8 semaines, menées en double aveugle et contrôlées contre placebo, comparativement à l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (évaluation de l'efficacité n = 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.

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 évènements 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'évènements 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 = 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]).

Deux essais complets, randomisés et contrôlés (ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation de la combinaison d'un inhibiteur ECA et d'un antagoniste de l'angiotensine II.

ONTARGET est une étude qui a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type II accompagnés de preuves de lésions des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ».

VA NEPHRON-D est une étude menée chez des patients avec un diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats et la mortalité rénales et / ou cardiovasculaires, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, une insuffisance rénale aiguë et/ou une hypotension a été observé par rapport à une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques semblables, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs d'ECA et des antagonistes de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs d'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) est une étude qui visait à tester l'avantage d'ajouter l'aliskiren au traitement standard d'un inhibiteur d'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire ou des deux. L'étude a pris fin prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Des décès d'origine cardiovasculaires et des AVC étaient numériquement plus fréquents dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo et des événements indésirables et indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo.

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

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

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

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

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

Cancer de la peau non mélanome

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'association 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 de l'hydrochlorothiazide et du 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 (AUC) 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'AUC 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 telmisartan/hydrochlorothiazide, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée 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 68 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison et forme un dérivé acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan marqué au ^{14}C , 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 radiomarké, la majeure partie de la dose administrée (> 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'hydrochlorothiazide présente une pharmacocinétique linéaire.

Patients âgés

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre le patient âgé et le patient de moins de 65 ans.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme. Toutefois, au cours des essais cliniques, aucune 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 également été mise en évidence. Cette tendance n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

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

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 de sécurité 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 résultats toxicologiques également bien connus d'après 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/améliorées par l'administration d'une solution de chlorure de sodium par voie orale et par le regroupement des animaux. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Ces effets sont considérés comme étant dus à l'activité pharmacologique du telmisartan.

Aucun effet tératogène n'a été clairement 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 observé.

Aucun effet mutagène, et aucun effet clastogène pertinent n'ont été clairement mis en évidence pour le telmisartan lors des études in vitro, et aucun effet cancérigène 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 foetotoxique de l'association telmisartan/hydrochlorothiazide.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour les plaquette Al/Al et les flacons pour les comprimés en PEHD :
2 ans.

Pour les plaquette Al/PVC/PVDC :
1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes Al/Al et flacons pour les comprimés en PEHD :
Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Plaquettes Al/PVC/PVDC :
À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette Al/Al, Plaquette Al/PVC/PVDC et flacon pour comprimés en PEHD avec bouchon en PEBD et un dessicateur en PEHD rempli de silice.

Plaquette Al/Al : 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés
Plaquette Al/PVC/PVdC : 28, 56, 84, 90 et 98 comprimés
Flacon pour comprimés 30, 90 et 250 comprimés

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/13/817/045
EU/1/13/817/029
EU/1/13/817/046
EU/1/13/817/030
EU/1/13/817/031
EU/1/13/817/032
EU/1/13/817/033
EU/1/13/817/034
EU/1/13/817/035
EU/1/13/817/036
EU/1/13/817/037
EU/1/13/817/038
EU/1/13/817/039
EU/1/13/817/040

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

Date de première autorisation : 13 mars 2013

Date du dernier renouvellement : 15 décembre 2017

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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

ACTAVIS Ltd
BLB016
Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

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) prévues 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**

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte pour plaquette en Al/Al****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/043
EU/1/13/817/001
EU/1/13/817/042
EU/1/13/817/002
EU/1/13/817/003
EU/1/13/817/004
EU/1/13/817/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour plaquette en Al/PVC/PVdC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

28 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas à 30°C

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/006
EU/1/13/817/007
EU/1/13/817/008
EU/1/13/817/009
EU/1/13/817/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

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

[Actavis logo]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicat, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/13/817/011
EU/1/13/817/012
EU/1/13/817/013

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**Étiquette pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicant, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

[Actavis logo]

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

EU/1/13/817/011

EU/1/13/817/012

EU/1/13/817/013

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour plaquette en Al/Al

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/014
EU/1/13/817/015
EU/1/13/817/044
EU/1/13/817/016
EU/1/13/817/017
EU/1/13/817/018
EU/1/13/817/019

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour plaquette en Al/PVC/PVdC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas à 30°C

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/020
EU/1/13/817/021
EU/1/13/817/022
EU/1/13/817/023
EU/1/13/817/024
EU/1/13/817/025

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

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

[Actavis logo]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicat, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/13/817/026
EU/1/13/817/027
EU/1/13/817/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**Étiquette pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicant, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

[Actavis logo]

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

EU/1/13/817/026

EU/1/13/817/027

EU/1/13/817/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour plaquette en Al/Al

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/045
EU/1/13/817/029
EU/1/13/817/046
EU/1/13/817/030
EU/1/13/817/031
EU/1/13/817/032
EU/1/13/817/033

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte pour plaquette en Al/PVC/PVdC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

28 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

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 PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas à 30°C

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/817/034
EU/1/13/817/035
EU/1/13/817/036
EU/1/13/817/037
EU/1/13/817/038

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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
THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Actelsar HCT 80 mg/25 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

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

[Actavis logo]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 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**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicat, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/13/817/039
EU/1/13/817/040
EU/1/13/817/041

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Actelsar HCT 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR**Étiquette pour flacons en PEHD****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Actelsar HCT 80 mg/25 mg comprimés
telmisartan/hydrochlorothiazide

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés
90 comprimés
250 comprimés

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

Contient un dessicant, ne pas le manger.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

[Actavis logo]

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

EU/1/13/817/039

EU/1/13/817/040

EU/1/13/817/041

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Actelsar HCT 40 mg/12,5 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 Actelsar HCT et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Actelsar HCT
3. Comment prendre Actelsar HCT?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Actelsar HCT?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Actelsar HCT est une association de deux substances actives, 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.

Actelsar HCT 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Actelsar HCT

Ne prenez jamais Actelsar HCT :

- 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 Actelsar HCT 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
- 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 êtes atteints d'un diabète ou d'un dysfonctionnement rénal que vous êtes traité avec un médicament induisant une baisse de tension contenant de l'aliskiren.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT 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 dû à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse.
- 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 induire une réaction inhabituelle, entraînant une baisse de la vision ou une douleur dans les yeux. Il peut s'agir des symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'une augmentation de la pression (hypertension) à l'intérieur de votre œil. Cette réaction peut survenir dans les heures ou les semaines suivant la prise de Actelsar HCT et peut en l'absence de traitement conduire à une déficience définitive de la vue.
- 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 prenez Actelsar HCT.
- 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 Actelsar HCT, consultez immédiatement un médecin.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT si vous prenez déjà :

- l'un des médicaments suivants utilisés pour traiter la haute pression sanguine :
 - inhibiteur d'ECA (par exemple enalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez un diabète ou des problèmes liés aux reins.
 - de l'aliskiren.
- Votre médecin pourra vérifier votre fonction rénale, votre pression artérielle et la quantité d'électrolytes (potassium par exemple) présents dans votre sang à intervalles réguliers. Voir également les informations de la rubrique « Ne prenez pas Actelsar HCT ».
- de la digoxine.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou pourriez le devenir).

Actelsar HCT 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 Actelsar HCT.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Actelsar HCT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir 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 Actelsar HCT :

- 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/ contre les mycoses), carbénoxolone (utilisé pour le traitement des ulcères buccaux), pénicilline G sodique (un antibiotique) et acide salicylique et ses dérivés.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que des diurétiques d'épargne potassique, 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, amiodarone, 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 terfénaire).
- Médicaments utilisés dans le traitement du diabète (insuline ou médicaments utilisés par voie orale tels 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 la tubocurarine.
- Suppléments en calcium et/ou suppléments en vitamine D.
- Médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine et le buprénorphine (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 utilisés 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 inhibiteurs d'ECA ou de l'aliskiren (voir les rubriques « Ne prenez pas Actelsar HCT » et « Avertissements et précautions »).
- Dogixine.

Actelsar HCT peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des médicaments pour abaisser la pression artérielle (par exemple baclofène, amifostine). De plus, une faible pression artérielle peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques, les narcotiques, ou les anti-dépresseurs. Vous pourrez remarquer des étourdissements en 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 Actelsar HCT.

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

Actelsar HCT avec des aliments et de l'alcool

Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments.

Évitez 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 pourriez le devenir).

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Actelsar HCT avant que vous soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Actelsar HCT. Actelsar HCT 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. Actelsar HCT 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 ou une fatigue lors du traitement par Actelsar HCT. Si vous ressentez des vertiges ou une fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Actelsar HC contient du sodium

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

3. Comment prendre Actelsar HCT

Veillez 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 est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être

avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Actelsar HCT 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/12,5 mg une fois par jour.

Si vous avez pris plus de Actelsar HCT que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT

Si vous oubliez de prendre votre dose de Actelsar HCT, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible après vous en être aperçu et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant un jour (24 heures), prenez la dose habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée 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 :

Sepsis* (aussi appelé « 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 (angioedème), formation de cloques avec décollement de la couche supérieure de la peau (syndrome de Lyell), ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) ou de fréquence indéterminée (syndrome de Lyell) 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 sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Actelsar HCT.

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) : détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion).

Possibles effets indésirables de Actelsar HCT :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

Etourdissements.

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.

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Inflammation des poumons (bronchite), 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) ; maux de gorge, inflammation des sinus, sensation de tristesse (dépression), difficultés à s'endormir (insomnie), vision altérée, difficultés à respirer, douleurs abdominales, constipation, ballonnements (dyspepsie), envie de vomir (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, cloques (urticaire), douleurs des articulations (arthralgies) et douleurs dans les extrémités, crampes musculaires, syndrome pseudo-grippal, douleurs, taux bas de sodium, 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 Actelsar HCT, 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 :

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, déficit en globules rouges (anémie), taux élevé de potassium, battements du coeur lents (bradycardie), insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, faiblesse, toux.

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, éruption cutanée), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), gêne gastrique, eczéma (une maladie de peau), arthrose, inflammation des tendons, diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), somnolence.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

*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 :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

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

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Réduction du nombre de plaquettes, 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, mal de tête.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Augmentation du pH (trouble de l'équilibre acido-basique) en raison du faible taux de chlorure dans le sang.

Effets indésirables de 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), diminution du nombre (voire absence) de cellules dans le sang, dont celui des globules blancs et des globules rouges, réactions allergiques graves (par exemple hypersensibilité, réaction anaphylactique), diminution ou perte de l'appétit, agitation, étourdissements, vision trouble ou perception d'un jaunissement, diminution de la vision et de la douleur oculaire (signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou de myopie aiguë ou d'un glaucome aigu à angle fermé) inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite nécrosante), inflammation du pancréas, gêne gastrique, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), syndrome de type lupus (syndrome qui imite une maladie appelée lupus érythémateux disséminé où le système immunitaire s'attaque à son propre organisme) ; 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, inflammation des reins ou altération de la fonction rénale, présence de glucose dans les urines (glycosurie), fièvre, déséquilibre de la balance électrolytique, taux élevés de cholestérol dans le sang, diminution du volume sanguin, augmentation du taux de glucose dans le sang, difficultés à contrôler le taux de glucose dans le sang/dans les urines chez les patients présentant un diabète ou augmentation du taux de graisses dans le sang.

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 Actelsar HCT

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. "Lot", qui est indiqué sur la boîte, se rapporte au numéro de lot.

Pour la plaquette en Al/Al et le flacon en PEHD

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour la plaquette Al/PVC/PVDC

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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 Actelsar HCT

- Les substances actives sont le telmisartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

- Les autres composants sont : stéarate de magnésium (E470b), hydroxyde de potassium, méglumine, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, mannitol (E421).

Comment se présente Actelsar HCT et contenu de l’emballage extérieur

Les comprimés d’Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg sont des comprimés ovales et biconvexe,s blancs à blanc cassé, de dimensions 6,55 x 13,6 mm portant la mention “TH” sur uen face.

Présentations

Plaquettes Al/Al : 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Plaquettes Al/PVC/PVdC : 28, 56, 84, 90, 98 comprimés

Flacons : 30, 90 et 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islande

Fabricant

Actavis Ltd.

BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta

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

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH

Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.

Notice : Information de l'utilisateur

Actelsar HCT 80 mg/12,5 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 Actelsar HCT et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Actelsar HCT
3. Comment prendre Actelsar HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Actelsar HCT
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Actelsar HCT est une association de deux substances actives, 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.

Actelsar HCT 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Actelsar HCT

Ne prenez jamais Actelsar HCT :

- 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 Actelsar HCT 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 ou de la vésicule biliaire) ou toute autre maladie sévère du foie.
- si vous avez une maladie sévère des reins
- 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 êtes atteints d'un diabète ou d'un dysfonctionnement rénal et que vous êtes traité avec un médicament induisant une baisse de tension contenant de l'aliskiren.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT 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 dû à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée, des vomissements ou une hémodialyse.
- 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 induire une réaction inhabituelle, entraînant une baisse de la vision ou une douleur dans les yeux. Il peut s'agir des symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'une augmentation de la pression (hypertension) à l'intérieur de votre œil. Cette réaction peut survenir dans les heures ou les semaines suivant la prise de Actelsar HCT et peut en l'absence de traitement conduire à une déficience définitive de la vue.
- 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 prenez Actelsar HCT.
- 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 Actelsar HCT, consultez immédiatement un médecin.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT si vous prenez déjà :

- l'un des médicaments suivants utilisés pour traiter la haute pression sanguine :
 - inhibiteur d'ECA (par exemple enalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez un diabète ou des problèmes liés aux reins.
 - de l'aliskiren.
- Votre médecin pourra vérifier votre fonction rénale, votre pression artérielle et la quantité d'électrolytes (potassium par exemple) présents dans votre sang à intervalles réguliers. Voir également les informations de la rubrique « Ne prenez pas Actelsar HCT ».
- de la dioxine.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou pourriez le devenir).

Actelsar HCT 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 Actelsar HCT.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Actelsar HCT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir 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 Actelsar HCT :

- 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/ contre les mycoses), carbénoxolone (utilisé pour le traitement des ulcères buccaux), pénicilline G sodique (un antibiotique) et acide salicylique et ses dérivés.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que des diurétiques d'épargne potassique, 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, amiodarone, 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 tels 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 la tubocurarine.
- Suppléments en calcium et/ou suppléments en vitamine D.
- Médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine et le bupéridène (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 utilisés 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 inhibiteurs d'ECA ou de l'aliskiren (voir les rubriques « Ne prenez pas Actelsar HCT » et « Avertissements et précautions »).
- Dogixine.

Actelsar HCT peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des médicaments pour abaisser la pression artérielle (par exemple baclofène, amifostine). De plus, une faible pression artérielle peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques, les narcotiques, ou les anti-dépresseurs. Vous pourrez remarquer des étourdissements en 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 Actelsar HCT.

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

Actelsar HCT avec des aliments et de l'alcool

Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments.

Évitez 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 pourriez le devenir).

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Actelsar HCT avant que vous soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Actelsar HCT. Actelsar HCT 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. Actelsar HCT 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 ou une fatigue lors du traitement par Actelsar HCT. Si vous ressentez des vertiges ou une fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Actelsar HC contient du sodium

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

3. Comment prendre Actelsar HCT

Veillez 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 est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être

avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Actelsar HCT 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/12,5 mg une fois par jour.

Si vous avez pris plus de Actelsar HCT que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT

Si vous oubliez de prendre votre dose de Actelsar HCT, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible après vous en être aperçu et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant un jour (24 heures), prenez la dose habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée 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 :

Sepsis* (aussi appelé « 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 (angioedème), formation de cloques avec décollement de la couche supérieure de la peau (syndrome de Lyell), ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) ou de fréquence indéterminée (syndrome de Lyell) 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 sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Actelsar HCT.

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) : détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion).

Possibles effets indésirables de Actelsar HCT :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
Etourdissements.

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.

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Inflammation des poumons (bronchite), 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) ; maux de gorge, inflammation des sinus, sensation de tristesse (dépression), difficultés à s'endormir (insomnie), vision altérée, difficultés à respirer, douleurs abdominales, constipation, ballonnements (dyspepsie), envie de vomir (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, cloques (urticaire), douleurs des articulations (arthralgies) et douleurs dans les extrémités, crampes musculaires, syndrome pseudo-grippal, douleurs, taux bas de sodium, 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 Actelsar HCT, 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 :

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, déficit en globules rouges (anémie), taux élevé de potassium, battements du coeur lents (bradycardie), insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, faiblesse, toux.

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, éruption cutanée), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), gêne gastrique, eczéma (une maladie de peau), arthrose, inflammation des tendons, diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), somnolence.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

*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 :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

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

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Réduction du nombre de plaquettes, 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, mal de tête.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Augmentation du pH (trouble de l'équilibre acido-basique) en raison du faible taux de chlorure dans le sang.

Effets indésirables de 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), diminution du nombre (voire absence) de cellules dans le sang, dont celui des globules blancs et des globules rouges, réactions allergiques graves (par exemple hypersensibilité, réaction anaphylactique), diminution ou perte de l'appétit, agitation, étourdissements, vision trouble ou perception d'un jaunissement, diminution de la vision et de la douleur oculaire (signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou de myopie aiguë ou d'un glaucome aigu à angle fermé), inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite nécrosante), inflammation du pancréas, gêne gastrique, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), syndrome de type lupus (syndrome qui imite une maladie appelée lupus érythémateux disséminé où le système immunitaire s'attaque à son propre organisme) ; 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, inflammation des reins ou altération de la fonction rénale, présence de glucose dans les urines (glycosurie), fièvre, déséquilibre de la balance électrolytique, taux élevés de cholestérol dans le sang, diminution du volume sanguin, augmentation du taux de glucose dans le sang, difficultés à contrôler le taux de glucose dans le sang/dans les urines chez les patients présentant un diabète ou augmentation du taux de graisses dans le sang.

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 Actelsar HCT

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. "Lot", qui est indiqué sur la boîte, se rapporte au numéro de lot.

Pour la plaquette en Al/Al et le flacon en PEHD

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour la plaquette Al/PVC/PVDC

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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 Actelsar HCT

- Les substances actives sont le telmisartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

- Les autres composants sont : stéarate de magnésium (E470b), hydroxyde de potassium, méglumine, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, mannitol (E421).

Comment se présente Actelsar HCT et contenu de l’emballage extérieur

Les comprimés d’Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg sont des comprimés oblongs, blancs à blanc cassé, de dimensions 9.0 x 17.0 mm portant la mention “TH 12,5” sur les deux faces.

Présentations

Plaquettes Al/Al : 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Plaquettes Al/PVC/PVdC : 14, 28, 56, 84, 90, 98 comprimés

Flacons : 30, 90 et 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islande

Fabricant

Actavis Ltd.

BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta

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

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH

Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.

Notice : Information de l'utilisateur

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

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

Actelsar HCT est une association de deux substances actives, 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.

Actelsar HCT 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Actelsar HCT

Ne prenez jamais Actelsar HCT :

- 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 Actelsar HCT 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
- 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 êtes atteints d'un diabète ou d'un dysfonctionnement rénale et que vous êtes traité avec un médicament induisant une baisse de tension contenant de l'aliskiren.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT 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 hémodialyse.
- 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 induire une réaction inhabituelle, entraînant une baisse de la vision ou une douleur dans les yeux. Il peut s'agir des symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'une augmentation de la pression (hypertension) à l'intérieur de votre œil. Cette réaction peut survenir dans les heures ou les semaines suivant la prise de Actelsar HCT et peut en l'absence de traitement conduire à une déficience définitive de la vue.
- 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 prenez Actelsar HCT.
- 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 Actelsar HCT, consultez immédiatement un médecin.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Actelsar HCT si vous prenez déjà :

- l'un des médicaments suivants utilisés pour traiter la haute pression sanguine :
 - inhibiteur d'ECA (par exemple enalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez un diabète ou des problèmes liés aux reins.
 - de l'aliskiren.
- Votre médecin pourra vérifier votre fonction rénale, votre pression artérielle et la quantité d'électrolytes (potassium par exemple) présents dans votre sang à intervalles réguliers. Voir également les informations de la rubrique « Ne prenez pas Actelsar HCT ».
- de la dioxine.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou pourriez le devenir).

Actelsar HCT 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 Actelsar HCT.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Actelsar HCT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait devoir 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 Actelsar HCT :

- 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/ contre les mycoses), carbénoxolone (utilisé pour le traitement des ulcères buccaux), pénicilline G sodique (un antibiotique) et acide salicylique et ses dérivés.
- Médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang tels que des diurétiques d'épargne potassique, 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, amiodarone, 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 tels 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 la tubocurarine.
- Suppléments en calcium et/ou suppléments en vitamine D.
- Médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine et le buprénorphine (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 utilisés 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 inhibiteurs d'ECA ou de l'aliskiren (voir les rubriques « Ne prenez pas Actelsar HCT » et « Avertissements et précautions »).
- Dogixine.

Actelsar HCT peut augmenter l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des médicaments pour abaisser la pression artérielle (par exemple baclofène, amifostine). De plus, une faible pression artérielle peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques, les narcotiques, ou les anti-dépresseurs. Vous pourrez remarquer des étourdissements en 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 Actelsar HCT.

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

Actelsar HCT avec des aliments et de l'alcool

Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments.

Évitez 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 pourriez le devenir).

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Actelsar HCT avant que vous soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Actelsar HCT. Actelsar HCT 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. Actelsar HCT 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 ou une fatigue lors du traitement par Actelsar HCT. Si vous ressentez des vertiges ou une fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Actelsar HC contient du sodium

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

3. Comment prendre Actelsar HCT

Veillez 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 est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Actelsar HCT avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être

avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Actelsar HCT 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/12,5 mg une fois par jour.

Si vous avez pris plus de Actelsar HCT que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT

Si vous oubliez de prendre votre dose de Actelsar HCT, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible après vous en être aperçu et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant un jour (24 heures), prenez la dose habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée 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 :

Sepsis* (aussi appelé « 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 (angioedème), formation de cloques avec décollement de la couche supérieure de la peau (syndrome de Lyell), ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) ou de fréquence indéterminée (syndrome de Lyell) 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 sepsis a été observée avec le telmisartan seul, elle ne peut cependant pas être exclue avec Actelsar HCT.

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) : détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion).

Possibles effets indésirables de Actelsar HCT :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :
Etourdissements.

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.

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Inflammation des poumons (bronchite), 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) ; maux de gorge, inflammation des sinus, sensation de tristesse (dépression), difficultés à s'endormir (insomnie), vision altérée, difficultés à respirer, douleurs abdominales, constipation, ballonnements (dyspepsie), envie de vomir (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, cloques (urticaire), douleurs des articulations (arthralgies) et douleurs dans les extrémités, crampes musculaires, syndrome pseudo-grippal, douleurs, taux bas de sodium, 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 Actelsar HCT, 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 :

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, déficit en globules rouges (anémie), taux élevé de potassium, battements du coeur lents (bradycardie), insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, faiblesse, toux.

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, éruption cutanée), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), gêne gastrique, eczéma (une maladie de peau), arthrose, inflammation des tendons, diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), somnolence.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

*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 :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

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

Rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

Réduction du nombre de plaquettes, 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, mal de tête.

Très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

Augmentation du pH (trouble de l'équilibre acido-basique) en raison du faible taux de chlorure dans le sang.

Effets indésirables de 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), diminution du nombre (voire absence) de cellules dans le sang, dont celui des globules blancs et des globules rouges, réactions allergiques graves (par exemple hypersensibilité, réaction anaphylactique), diminution ou perte de l'appétit, agitation, étourdissements, vision trouble ou perception d'un jaunissement, diminution de la vision et de la douleur oculaire (signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou de myopie aiguë ou d'un glaucome aigu à angle fermé), inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite nécrosante), inflammation du pancréas, gêne gastrique, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), syndrome de type lupus (syndrome qui imite une maladie appelée lupus érythémateux disséminé où le système immunitaire s'attaque à son propre organisme) ; 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, inflammation des reins ou altération de la fonction rénale, présence de glucose dans les urines (glycosurie), fièvre, déséquilibre de la balance électrolytique, taux élevés de cholestérol dans le sang, diminution du volume sanguin, augmentation du taux de glucose dans le sang, difficultés à contrôler le taux de glucose dans le sang/dans les urines chez les patients présentant un diabète ou augmentation du taux de graisses dans le sang.

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 Actelsar HCT

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. "Lot", qui est indiqué sur la boîte, se rapporte au numéro de lot.

Pour la plaquette en Al/Al et le flacon en PEHD

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour la plaquette Al/PVC/PVDC

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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 Actelsar HCT

- Les substances actives sont le telmisartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

- Les autres composants sont : stéarate de magnésium (E470b), hydroxyde de potassium, méglumine, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, mannitol (E421).

Comment se présente Actelsar HCT et contenu de l’emballage extérieur

Les comprimés d’Actelsar HCT 80 mg/25 sont des comprimés ovales et biconvexes, blancs à blanc cassé de dimensions 9,0 x 17,0 mm portant la mention “TH” sur une face et “25” sur l’autre face.

Présentations

Plaquettes AL/Al : 14, 28, 30, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Plaquettes Al/PVC/PVdC : 28, 56, 84, 90 et 98 comprimés

Flacons : 30, 90 et 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islande

Fabricant

Actavis Ltd.

BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta

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

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S

Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH

Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.