

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

TWYNSTA 40 mg/5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 494 647 0 8)

B/90 (CIP : 34009 494 649 3 7)

TWYNSTA 40 mg/10 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 494 652 4 8)

B/90 (CIP : 34009 494 653 0 9)

TWYNSTA 80 mg/5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 494 654 7 7)

B/90 (CIP : 34009 494 655 3 8)

TWYNSTA 80 mg/10 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 494 657 6 7)

B/90 (CIP : 34009 494 658 2 8)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	amlodipine (bésilate d'), telmisartan
Code ATC (2015)	C09DB04 (antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :</p> <p><u>Traitement additionnel</u> TWYNSTA est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 ou 10 mg¹.</p> <p><u>Traitement substitutif</u> Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives. »</p>

¹ Selon les dosages

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale : 07/10/2010 (procédure centralisée) ; Dates des rectificatifs : 14/06/2011, 25/05/2012, 12/08/2013, 04/09/2014, 20/08/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09D Antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) en association C09DB Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques C09DB04 telmisartan et amlodipine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/03/2011 (JO du 09/03/2011).

Dans son avis d'inscription du 15/12/2010, la Commission a considéré que le SMR de TWYNSTA était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

Traitement additionnel

TWYNSTA est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 ou 10 mg.

Traitement substitutif

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé 14 nouvelles références^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15} (revue de la littérature, essais cliniques randomisés et analyses groupées) qui ont étudié l'efficacité de l'association telmisartan / amlodipine en termes de réduction de la pression artérielle et de tolérance ; la moitié d'entre elles ont étudié l'efficacité de l'association par rapport à des monothérapies d'antihypertenseurs.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 7 octobre 2010 au 7 avril 2015). L'exposition des patients au traitement est estimée à 4,13 millions de patients-années. Au cours de cette période, 1 511 cas de pharmacovigilance confirmés par un professionnel de santé ont été rapportés dont 133 considérés comme graves (8,8%). Au total, 16 cas fatals ont été considérés comme reliés au traitement. Cependant, la relation entre le décès et la maladie sous-jacente est plus probable que la relation avec TWYNSTA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des :

- « troubles généraux et anomalies au site d'administration » : œdème périphérique (9,6 %), œdème (4,4 %), gonflement périphérique (1,2 %) ;
- « investigations » : diminution de la pression artérielle (2,2%) et augmentation de pression artérielle (0,85%) ;
- « affections du système nerveux » : vertige (1,2 %), migraine (3,5 %) ;

² Parati G et al. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2014 Jun;32(6):1326-33.

³ Yoshida H. et al. Comparative effects of telmisartan and valsartan as add-on agents for hypertensive patients with morning blood pressure insufficiently controlled by amlodipine monotherapy. *Hypertens Res*. 2014 Mar;37(3):225-31.

⁴ Neldam S et al. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int J Clin Pract*. 2013 Sep;67(9):843-52. doi: 10.1111/ijcp.12180. Review.

⁵ Billecke SS et al. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:95-104.

⁶ Ley L. et al. Telmisartan plus amlodipine single-pill combination for the management of hypertensive patients with a metabolic risk profile (added-risk patients). *Curr Med Res Opin*. 2013 Jan;29(1):41-53.

⁷ Punzi HA et al. The effects of telmisartan and amlodipine in treatment-naïve and previously treated hypertensive patients: a subanalysis from a 4 × 4 factorial design study. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(5):330-40.

⁸ Neutel JM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study⁸. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Apr;14(4):206-15.

⁹ Sharma AM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther*. 2012 Mar;34(3):537-51.

¹⁰ Suárez C et al. Single-pill telmisartan and amlodipine: a rational combination for the treatment of hypertension. *Drugs*. 2011 Dec 3;71(17):2295-305.

¹¹ Neldam S et al. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin*. 2011 Nov;27(11):2145-53.

¹² Neldam S et al. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Jul;13(7):459-66.

¹³ Bekki H et al. Beneficial cardiometabolic actions of telmisartan plus amlodipine therapy in elderly patients with poorly controlled hypertension¹³. *Clin Cardiol*. 2011 Apr;34(4):261-5.

¹⁴ Bekki H et al. Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipine in patients with poorly controlled hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2010 Sep-Oct;3(5):342-6.

¹⁵ White WB et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):205-12.

- « affections de la peau et du tissu sous-cutané » : rash (2,5 %), prurit (1,2 %), érythème (0,80 %) ;
- « affections gastrointestinales » : nausées (1,3%) ; diarrhées (0,85%) et vomissement (0,71%) ;
- « affections vasculaires » : hypotension (1,5%), hypertension (0,89%) et bouffées de chaleur (0,71%) ;

Les EI graves (n = 237) qui ont été signalés ont été des :

- « troubles généraux et anomalies au site d'administration » : œdème périphérique (0,49%) et pyrexie (0,13%) ;
- « affections de la peau et du tissu cutané » : rash (0,13%) ;
- « affections du système nerveux » : vertige (0,27%), syncope (0,13%) et infarctus cérébral (0,13%).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment dans les rubriques indications, posologies, contre-indications, mises en garde et effets indésirables (avec notamment l'ajout des hypoglycémies chez les patients diabétiques et l'évolution fatale possible des angio-œdèmes et des pneumopathies interstitielles comme effet indésirable pouvant survenir avec une fréquence de survenue très rare). (Cf. Annexe 1 pour les principales modifications).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2015), TWYNSTA a fait l'objet de 64 459 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{16,17,18} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/12/2010, la place de TWYNSTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹⁶ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

¹⁷ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

¹⁸ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/12/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Les spécialités TWYNSTA constituent un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbidité.
- ▀ Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ Les spécialités TWYNSTA 40 mg/ 5 mg et 40 mg/ 10 mg sont des médicaments de 2^{ème} intention chez les patients hypertendus dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 5 ou 10 mg d'amlodipine.
Les spécialités TWYNSTA 40 mg/ 5 mg et 40 mg/ 10 mg sont des médicaments de 3^{ème} intention chez les patients hypertendus déjà traités et équilibrés par 40 mg/j de telmisartan et par 5 ou 10 mg/j d'amlodipine.
Les spécialités TWYNSTA 80 mg/5 mg et 80 mg/10 mg sont des médicaments de 3^{ème} intention chez les patients hypertendus dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'association de 40 mg de telmisartan et 5 ou 10 mg d'amlodipine ou déjà traités et équilibrés par 80 mg/j de telmisartan et par 5 ou 10 mg/j d'amlodipine.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TWYNSTA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : Tableau Face /face des modifications de RCP

<p style="text-align: center;">TWYNSTA 40 mg/5 mg – 40 mg/10 mg – 80 mg/5 mg – 80 mg/10 mg RCP initial du 07/10/2010</p> <p style="text-align: center;"><i>NB : Seuls les éléments surlignés en gris sont différents entre les dosages.</i></p>	<p style="text-align: center;">TWYNSTA 40 mg/5 mg – 40 mg/10 mg – 80 mg/5 mg – 80 mg/10 mg RCP actuel (renouvellement approuvé par la Commission Européenne le 20/08/2015)</p> <p style="text-align: center;"><i>NB : Seuls les éléments surlignés en gris sont différents entre les dosages.</i></p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :</p> <p><u>Traitement additionnel</u> TWYNSTA est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine.</p> <p><u>Traitement substitutif</u> Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :</p> <p><u>Traitement additionnel</u> FWYNSTA Twynsta 40 mg/5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.</p> <p><u>Traitement substitutif</u> Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés de FWYNSTA Twynsta contenant les mêmes doses de substances actives.</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u> La dose recommandée de TWYNSTA est d'un comprimé par jour.</p> <p>La dose maximale recommandée est TWYNSTA 80 mg/10 mg, un comprimé par jour. TWYNSTA est indiqué comme traitement au long cours.</p> <p><u>Traitement additionnel</u> TWYNSTA 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.</p> <p><i>ou</i> TWYNSTA 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u> La dose recommandée de FWYNSTA ce médicament est d'un comprimé par jour.</p> <p>La dose maximale recommandée est FWYNSTA 80 mg/10 mg, d'un comprimé par jour contenant 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine. FWYNSTA ce médicament est indiqué comme traitement au long cours.</p> <p>L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs (voir rubrique 4.5)</p> <p><u>Traitement additionnel</u> FWYNSTA Twynsta 40 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.</p> <p><i>ou</i> FWYNSTA Twynsta 40 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 10 mg.</p>

ou
TWYNSTA 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par TWYNSTA 40 mg/5 mg.

ou
TWYNSTA 80 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par TWYNSTA 40 mg/10 mg ou TWYNSTA 80 mg/5 mg.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des oedèmes peuvent passer à TWYNSTA 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de TWYNSTA contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisance rénale (voir aussi rubrique 4.4)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. TWYNSTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables.

Insuffisance hépatique

TWYNSTA doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la

ou
~~TWYNSTA Twynsta~~ 80 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par ~~TWYNSTA Twynsta~~ 40 mg/5 mg.

ou
~~TWYNSTA Twynsta~~ 80 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par ~~TWYNSTA Twynsta~~ 40 mg/10 mg ou TWYNSTA 80 mg/5 mg.

La titration individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des oedèmes peuvent passer à ~~TWYNSTA Twynsta~~ 40 mg/5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif

Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés de ~~TWYNSTA Twynsta~~ contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, ~~par exemple pour améliorer la commodité ou l'observance.~~

Populations particulières

Patients âgés (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

~~Insuffisance rénale Insuffisants rénaux (voir aussi rubrique 4.4)~~

~~Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.~~ L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. ~~TWYNSTA~~ l'association telmisartan/amlodipine doit être utilisée avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir aussi rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

<p>posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). TWYNSTA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de TWYNSTA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><u>Modes d'administration</u> TWYNSTA peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre TWYNSTA avec un peu de liquide.</p>	<p><u>Insuffisance hépatique-Insuffisants hépatiques</u> Twynsta est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). TWYNSTA association telmisartan/amlodipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). TWYNSTA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de TWYNSTA association telmisartan/amlodipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><u>Modes d'administration</u> Voie orale. TWYNSTA Twynsta peut être pris avec ou sans aliments. Il est recommandé de prendre TWYNSTA Twynsta avec un peu de liquide.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) • 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) • Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère • Choc (incluant les chocs cardiogéniques) • Hypotension sévère • Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade) • Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde 	<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'une ou l'autre des substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients (voir mentionnés à la rubrique 6.1) • 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) • Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère • Choc (incluant les chocs cardiogéniques) • Hypotension sévère • Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade) • Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde <p>L'utilisation concomitante de l'association telmisartan/amlodipine à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1.73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>

Paragraphe inchangé à l'exception des points suivants :

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système.

TWYNSTA peut être administré avec d'autres médicaments antihypertenseurs, cependant le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en ajoutant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) n'est pas recommandé chez les patients dont la pression artérielle est déjà contrôlée et doit par conséquent être limité à des cas particuliers bien définis avec une surveillance étroite de la fonction rénale.

Paragraphe inchangé à l'exception des points suivants :

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

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

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

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

~~En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension, une syncope, une hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'association de médicaments agissant sur ce système.~~

~~TWYNSTA peut être administré avec d'autres médicaments antihypertenseurs, cependant le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple en administrant du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone n'est par conséquent pas recommandé. ajoutant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) n'est pas recommandé chez les patients dont la pression artérielle est déjà contrôlée et doit par conséquent être limité à des cas particuliers bien définis avec Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.~~

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

4.8 Effets indésirables

4.8 Effets indésirables

Association à doses fixes

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les œdèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

La sécurité d'emploi et la tolérance de TWYNSTA ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; 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.

Système classe organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			cystite
Affections psychiatriques			dépression, anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies	syncopes, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques		bradycardie, palpitations	
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	
Affections		toux	

Association à doses fixes Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les sensations vertigineuses et les œdèmes périphériques. Des syncopes graves peuvent rarement survenir (moins de 1 cas pour 1000 patients).

~~La sécurité d'emploi et la tolérance de TWYNSTA ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.~~

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par Twynsta, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Tableau résumé des effets indésirables

La sécurité d'emploi et la tolérance de Twynsta ont été évaluées dans cinq essais cliniques contrôlés conduits chez plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; 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.

<u>Système classe organe</u>	<u>Twynsta</u>	<u>Telmisartan</u>	<u>Amlodipine</u>
<i>Infections et infestations</i>			
Peu fréquent		infections haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites	
Rare	cystite	sepsis y compris d'évolution fatale ¹	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
Peu fréquent		anémie	
Rare		thrombocytopénie,	

respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausées	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit	eczéma, érythème, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)
Affections du rein et des voies urinaires			nycturie
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	oedème périphérique	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème	malaise
Investigations		élévation des enzymes hépatiques	augmentation de l'uricémie

Informations complémentaires sur les principes actifs pris individuellement

Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par TWYNSTA, même s'ils n'ont pas été mis en évidence au cours des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Telmisartan

		éosinophilie	
Très rare			leucopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			
Rare		hypersensibilité, réaction anaphylactique	
Très rare			hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Peu fréquent		hyperkaliémie	
Rare		hypoglycémie (chez les patients diabétiques)	
Très rare			hyperglycémie
Affections psychiatriques			
Peu fréquent			modification de l'humeur
Rare	dépression, anxiété, insomnie		confusion
Affections du système nerveux			
Fréquent	sensations vertigineuses		
Peu fréquent	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies		
Rare	syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements		
Très rare			syndrome extrapyramidal
Affections oculaires			
Peu fréquent			troubles visuels
Rare		troubles de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Peu fréquent	vertiges		acouphènes
Affections cardiaques			

<p>Infections et infestations Peu fréquent : Infections hautes de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite, infection urinaire incluant des cystites Rare : Sepsis y compris d'évolution fatale¹</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique Peu fréquent : Anémie Rare : Thrombocytopénie, éosinophilie</p> <p>Affections du système immunitaire Rare : Hypersensibilité, réaction anaphylactique</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent : Hyperkaliémie</p> <p>Affections oculaires Rare : Troubles de la vision</p> <p>Affections cardiaques Rare : Tachycardie</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent : Dyspnée</p> <p>Affections gastro-intestinales Peu fréquent : Flatulences Rare : Gêne gastrique</p> <p>Affections hépatobiliaires Rare : Anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : Hyperhidrose Rare : Angio-œdème, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques Rare : Douleur tendineuse (sympômes de type tendinite)</p>	Peu fréquent	bradycardie, palpitations		
	Rare		tachycardie	
	Très rare			infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire
	Affections vasculaires			
	Peu fréquent	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices		
	Très rare			vascularite
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Peu fréquent	toux	dyspnée	dyspnée, rhinite
	Très rare	pneumopathie interstitielle ³		
	Affections gastro-intestinales			
	Peu fréquent	douleurs abdominales, diarrhée, nausées	flatulences	modification du transit intestinal
	Rare	vomissements, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse buccale	gêne gastrique	
	Très rare			pancréatite, gastrite
	Affections hépatobiliaires			
	Rare		anomalie de la fonction hépatique, atteinte hépatique ²	
Très rare			hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une	

<p>Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent : Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë</p> <p>Troubles généraux et anomalie au site d'administration Rare : Syndrome pseudo-grippal</p> <p>Investigations Peu fréquent : Elévation du taux de créatinine sanguine Rare : Elévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine</p> <p>¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu</p> <p><u>Amlodipine</u> :</p> <p>Affections hématologiques et du système lymphatique Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie</p> <p>Affections du système immunitaire Très rare : Hypersensibilité</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Très rare : Hyperglycémie</p> <p>Affections psychiatriques Peu fréquent : Modification de l'humeur Rare : Confusion</p> <p>Affections du système nerveux Peu fréquent : Paresthésies Très rare : Neuropathie périphérique, syndrome extrapyramidal</p> <p>Affections oculaires : Peu fréquent Troubles visuels</p> <p>Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : Acouphènes</p>				cholestase)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	Peu fréquent	prurit	hyperhidrose	alopécie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose
	Rare	eczéma, érythème, rash	angio-œdème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire	
	Très rare			angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, photosensibilité
	Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Peu fréquent	arthralgies, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgies		
	Rare	douleurs dorsales, douleurs dans les membres (douleurs dans les jambes)	douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)	
	Affections du rein et des voies urinaires			
	Peu fréquent		insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë	troubles de la miction, pollakiurie
	Rare	nycturie		
	Affections des organes de reproduction et du sein			
	Peu fréquent	dysfonction érectile		gynécomastie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

<p>Affections cardiaques Très rare : Infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire</p> <p>Affections vasculaires Très rare : Vascularite</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent : Dyspnée, rhinite</p> <p>Affections gastro-intestinales Peu fréquent : Modification du transit intestinal Très rare : Pancréatite, gastrite</p> <p>Affections hépatobiliaires Très rare : Hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques (le plus souvent compatible avec une cholestase)</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : Alopecie, purpura, décoloration de la peau, hyperhidrose Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, photosensibilité</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent : Troubles de la miction, pollakiurie</p> <p>Affections de organes de reproduction et du sein Peu fréquent : Gynécomastie</p> <p>Troubles généraux et anomalie au site d'administration Peu fréquent : Douleurs</p> <p>Investigations Peu fréquent : Prise de poids, perte de poids</p>	Fréquent	œdème périphérique		
	Peu fréquent	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, œdème		douleurs
	Rare	malaise	syndrome pseudo grippal	
	Investigations			
	Peu fréquent	élévation des enzymes hépatiques	élévation du taux de créatinine sanguine	prise de poids, perte de poids
	Rare	augmentation de l'uricémie	élévation de la créatine phosphokinase sanguine, baisse du taux d'hémoglobine	
	<p>¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu</p> <p>² : la plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.</p> <p>³ : des cas de pneumopathie interstitielle (principalement pneumonie interstitielle et pneumonie à éosinophiles) ont été rapportés depuis la commercialisation du telmisartan</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 <u>Annexe V</u>.</p>			
	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES			
	5.1 Propriétés pharmacodynamiques			

Ajout du paragraphe suivant :

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles.

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

Les autres paragraphes sont inchangés.