



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 mars 2015

TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 393 976 9 6)

B/90 (CIP : 34009 393 977 5 7)

TEMERITDUO 5 mg/25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 393 978 1 8)

B/90 (CIP : 34009 393 979 8 6)

Laboratoire MENARINI FRANCE

DCI	hydrochlorothiazide / chlorhydrate de nébivolol
Code ATC (2014)	C07BB (bêtabloquants sélectifs et thiazidiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide TEMERITDUO 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	Date de l'AMM initiale : 27/05/2009 Dernier rectificatif : 13 avril 2011, modifiant les rubriques « Contre-indications » et « Grossesse et allaitement » (cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	C : système cardiovasculaire C07 : bêtabloquants C07B : bêtabloquants et thiazidiques C07BB : bêtabloquants sélectifs et thiazidiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à du 16/02/2010 par arrêté du 08/02/2010 (JO du 16/02/2010).

Dans son avis d'inscription du 21/10/2009, la Commission a considéré que le SMR de TEMERITDUO était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle ».

TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg (5mg/25mg) est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg (25mg) d'hydrochlorothiazide.

TEMERITDUO 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► L'analyse cumulative des derniers PSUR couvrant la période entre le 20 janvier 2009 et le 31 décembre 2013, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 458 385 patients/an. Au cours de cette période, 42 cas de pharmacovigilance correspondant à 83 effets indésirables (21 graves) ont été observés. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des hyponatrémies, diarrhées, athénie, angioedème, prurit.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence, l'AMM de TEMERITDUO a fait l'objet d'un rectificatif modifiant les rubriques 4 « Données cliniques » du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Ce rectificatif d'AMM, en date du 13 avril 2011, correspond à une variation de type IB (procédure reconnaissance mutuelle n° NL/H/1067/01-02/IB/03) déposée pour mettre à jour le RCP et la notice.

Il porte sur les rubriques suivantes : cf. annexe

- 4.3 « Contre-indications »
- 4.6 « Grossesse et allaitement »

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 (cumul mobile annuel mois Automne 2014), TEMERITDUO a fait l'objet de 409 986 prescription (294 862 prescriptions de TEMERIT DUO 5/12,5 mg et 115 125 prescriptions de TEMERIT DUO 5/25 mg).

TEMERIT DUO est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (84% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/10/2009, la place de TEMERITDUO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ 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.

² 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.

³ 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 21/10/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels des associations à doses fixes TEMERIT DUO est important. Ces associations fixes n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de 3^{ème} intention chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de :
 - 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide pour TEMERIT DUO 5 mg / 12,5 mg,
 - 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide pour TEMERIT DUO 5 mg / 25 mg.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEMERITDUO reste important dans l'indication 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 l'indication 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

	AMM en vigueur lors du dernier passage en CT	AMM en vigueur à ce jour
4.3 Contre-indications	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament. - Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides). - Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique. - Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). - Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux. - Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire. - Blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3^{ème} degrés (non appareillés). - Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement). - Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg). - Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères. - Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique. - Phéochromocytome non traité. - Acidose métabolique. - Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. - Allaitement	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament. - Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides). - Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique. - Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). - Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux. - Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire. - Blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3^{ème} degrés (non appareillés). - Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement). - Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg). - Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères. - Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique. - Phéochromocytome non traité. - Acidose métabolique. - Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique. - Allaitement
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> TEMERITDUO contient un diurétique thiazidique. Par conséquent, l'utilisation de TEMERITDUO au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est contre-indiquée. Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de TEMERITDUO chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (voir rubrique 5.3). <u>Nébivolol</u> Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis.	<u>Grossesse</u> Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de TEMERITDUO chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent pas de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (voir rubrique 5.3). <u>Nébivolol</u> Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Toutefois, le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants

	Toutefois, le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent le perfusion placentaire; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. <u>Hydrochlorothiazide</u> L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Il peut entraîner un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie chez le fœtus/nouveau-né. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique et le flux sanguin utéroplacentaire. <u>Allaitement</u> TEMERITDUO est contre-indiqué en cas d'allaitement. L'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel. L'hydrochlorothiazide peut diminuer voire supprimer la sécrétion lactée.	diminuent le perfusion placentaire; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. <u>Hydrochlorothiazide</u> 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 prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'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 les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible. <u>Allaitement</u> L'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de TEMERITDUO au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Si TEMERITDUO est utilisé au cours de l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.
--	--	--