

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Comprimé de 40 mg de Telmisartan

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non enrobé contient:

Telmisartan BP40 mg

Excipients q.s.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé: blanc, oval, non enrobé, biconvexe, lisse sur les deux faces

4. PARTICULARITES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :

i) une maladie cardiovasculaire athéro-thrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral ou d'artériopathie périphérique) ou

ii) un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée

4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie****Traitement de l'hypertension essentielle :**

La dose habituellement efficace est de 40 mg par jour en une prise. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut toutefois être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle n'est pas contrôlée à la posologie usuelle, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique tel que l'hydrochlorothiazide avec lequel une addition des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement.

Prévention cardiovasculaire :

La dose recommandée est de 80 mg par jour en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire.

Lors de l'initiation d'un traitement par telmisartan dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée et un ajustement des traitements diminuant la pression artérielle peut éventuellement être nécessaire.

Populations particulières :

Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée

Insuffisance hépatique: En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour

Patients âgés

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

Telmisartan n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 18 ans compte tenu du manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

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

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère

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 le traitement par un 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 un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si, nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

Insuffisance hépatique:

Telmisartan étant éliminé préférentiellement par voie biliaire, il 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. Telmisartan doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

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 un rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

En cas d'administration de Telmisartan à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de Telmisartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie :

Une hypotension symptomatique peut survenir en particulier après la première administration de Telmisartan 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 Telmisartan. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Telmisartan.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone :

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'associations de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (exemple : administration du telmisartan avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) n'est par conséquent pas recommandé. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée si une administration concomitante est considérée comme nécessaire.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (exemple/ les patients atteints

d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une atteinte rénale sous-jacente y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie ou plus rarement à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de telmisartan est donc déconseillée 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 atteints de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperkaliémie:

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. Chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents ; une hyperkaliémie peut être fatale. Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué. Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- Un diabète sucré, une insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensinealdostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques épargneurs potassiques, les IEC, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprim.
- Les événements intercurrents en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (exemple : une ischémie aiguë d'un membre, une rhabdomyolyse, un traumatisme étendu). Chez les patients à risque, un contrôle étroit du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

Mannitol:

Ce médicament contient du Mannitol (E421). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Teli comprimés.

Différences ethniques

De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.

Autres précautions

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction ont été réalisées exclusivement chez les adultes.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie. Le risque augmente en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie (sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et triméthoprime).

L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS, par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.

Associations déconseillées**Diurétiques épargneurs potassiques et autres suppléments potassiques**

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs potassiques par exemple la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé de façon étroite.

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 ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y

compris Telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (exemple : acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC0-24 et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur par des diurétiques à forte dose comme le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement avec du telmisartan.

Associations à prendre en compte

Autres antihypertenseurs

L'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

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

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6. 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. L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de Telmisartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.

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 contrôlées 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 et 3 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)

En cas d'exposition à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés pour hypotension.

Allaitement:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation du telmisartan 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.

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

Il n'y a pas de données disponibles sur la capacité à conduire ou manipuler des machines. Cependant, les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angio-oedèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets 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 des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications post-autorisation. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

b. Résumé des effets indésirables dans le tableau

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 ($< 1/10\ 000$).

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

Non courants: Rare:	Infection du tractus urinaire y compris une cystite infection des voies respiratoires hautes y compris une pharyngite et une sinusite, une septicémie à évolution fatale ¹
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	
Non courants:	Anémie
Rare:	Eosinophilie, thrombocytopénie
Trouble du système immunitaire	
Rare:	Réaction anaphylactique, hypersensitivité
Troubles du système métabolique et nutritionnel	
Non courants :	Hyperkaliémie

Rare:	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)
Troubles psychiatriques	
Non courant	Insomnie, dépression
Rare:	Anxiété
Troubles du système nerveux	
Non courants	Syncope
Troubles oculaires	
Rare:	Trouble visuel
Troubles auditif et du labyrinthe	
Non courants:	Vertige
Troubles cardiaques	
Non courants:	Bradycardie
Rare:	Tachycardie
Troubles vasculaires	
Non courants:	Hypotension ² , hypotension orthostatique
Troubles respiratoire, thoracique et médiastinale	
Non courants :	Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux	
Non courants: Rare:	Douleur abdominale, diarrhée, flatulence, vomissement Sècheresse buccale, trouble digestif
Troubles hépato-bilaire	
Rare:	Troubles de la fonction hépatique ³
Troubles des tissus cutané et sous cutané	
Non courants: Rare:	Prurit, hyperhydrose, angio-oedème (également d'évolution fatale), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption cutané toxique
Troubles des tissus conjonctif et musculo-squelettique	
Non courants: Rare:	Douleur dorsale (ex : sciatique, spasme musculaire, myalgie, arthralgie, extrémités douloureuses, douleur tendineuse, (tendinite comme symptôme)
Troubles urinaire et rénal	
Non courant	Insuffisance rénale y compris insuffisance rénale aigue

Troubles généraux et liés à l'état d'administration	
non courant :	douleur à la poitrine, asthénie
Rare:	(faiblesse Syndrome grippal
Investigations	

b. Description des effets indésirables sélectionnés

1. 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).

2. Hypotension

Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

3. 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 sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

4.9. Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes : Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

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 mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1) actif par voie orale. 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. Telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. 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 Telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par Telmisartan. Telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'humain, une dose de 80 mg de Telmisartan 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.

Efficacité clinique et sécurité:

Traitement de l'hypertension 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 de 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. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, Telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. 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, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

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

Au cours des essais cliniques comparant 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 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 de telmisartan, ramipril et l'association de telmisartan et ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

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

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 (IC97, 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.

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 (IC97, 5 % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

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

comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC95 % [0,76 ; 1,00], $p = 0,048$)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angio-oedèmes 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 telmisartan.

L'association de telmisartan et 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 en 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 ; IC 95 % [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.

5.2 Propriétés Pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de Telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne de telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires que Telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité / Non linéarité

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La C_{max} , et dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution

Telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %) essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Biotransformation

Telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Elimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité. Après administration orale (et intraveineuse), Telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières

Genre:

Des différences de concentrations plasmatiques ont été observées, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC étant augmentées approximativement d'un facteur 3 et d'un facteur 2 respectivement chez la femme par rapport à l'homme.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinémie) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation). Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral.

Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

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 significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1 List des excipients

Povidone (K25)

Meglumine

Sodium hydroxide

Mannitol (E421)

Magnésium stearate.

6.2 Incompatibilités: Sans objet.

6.3 Durée de conservation: 36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation:

A conserver en dessous de 30 °C. . A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage:

Telmisartan comprimés se présente sous des plaquettes thermoformées aluminium/aluminium.
Chaque plaquette contient 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas de précautions particulières.

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

Cadila Pharmaceuticals Limited,
1389, Trasad Road, Dholka-382 225
District: Ahmedabad, Gujarat State, India.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

935/2018

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUVELLEMENT DE
19/10/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2021

11. FORME ET DOSAGE:

Boite contenant une plaquette de 3x10 comprimés

12. PRIX GROSSISTE HORS TAXE (PGHT) :

4, 60 Euros