

TELMIRIDE-AM
(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Résumé des caractéristiques du produit

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5 mg)

Laboratoire titulaire d'AMM et fabricant :

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,

Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,

Gujarat, India

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



1. Dénomination de la spécialité pharmaceutique

TELMIRIDE-AM

2. Dénomination commune internationale du principe actif

Telmisartan + Bésilate d'amlodipine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé bicouche non pelliculé, biconvexe, en forme de capsule, ayant une couche est de couleur gris bleuté et l'autre est de blanche à blanc cassé, uni sur les deux faces.

4. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé non pelliculé bicouche contient :

Telmisartan USP 40 mg

Bésilate d'amlodipine USP

Équivalent à Amlodipine 5 mg

Excipients q.s.

Couleur : Bleu brillant laque, oxyde de fer noir USP-NF

et oxyde de fer jaune USP-NF

(Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 7.1)

5. DONNEES CLINIQUES

5.1.1 Indications thérapeutiques

TLEMIRIDE-AM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte :

- **Traitement additionnel**

TELMIRIDE-AM est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Amlodipine 5 mg seule.

- **Traitement substitutif**

Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



d'association à dose fixe de telmisartan et Amlodipine contenant les mêmes doses de substances actives.

5.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est de deux comprimés par jour contenant 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine. Ce médicament est indiqué comme traitement au long cours.

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 5.5).

Traitement additionnel

L'association à dose fixe de telmesartan 40 mg et Amlodipine 5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par Amlodipine 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 L'association à dose fixe de telmesartan 40 mg et Amlodipine 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 l'association à dose fixe de telmesartan et Amlodipine contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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

L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse. 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 5.4).

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

Insuffisance hépatique

TELMIRIDE-AM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 6.3).

L'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 5.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association telmisartan/amlodipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : Voie orale.

5.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 7.1

- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 5.4 et 5.6)
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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 5.5 et 6.1).

5.4 Mise 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 ARAI 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 ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 5.3 et 5.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies. L'association telmisartan/amlodipine doit par conséquent être administrée avec prudence chez ces patients.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) 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

Lorsque l'association telmisartan/amlodipine est administrée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et des taux sériques de créatinine est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez des

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, par exemple 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. Si une hypotension survient au cours du traitement par l'association telmisartan/amlodipine, le patient doit être étendu sur le dos et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le traitement peut être poursuivi après stabilisation de la pression artérielle.

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

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

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

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

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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 atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Angor instable, infarctus du myocarde aigu

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque

Dans une étude au long cours menée avec l'amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de classe NYHA III ou IV, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire bien que la différence de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo (voir rubrique 6.1).

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.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être fatale chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents.

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 :

- Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- L'association avec un ou plusieurs médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone 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 d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.

- 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 (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients (voir rubrique 5.5).

Autres précautions

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop 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.

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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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

Aucune interaction entre les deux substances actives de cette association à doses fixes n'a été observée dans les études cliniques.

Interactions communes à l'association

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments antihypertenseurs

La baisse de la pression artérielle induite par l'association telmisartan/amlodipine peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Médicaments dotés d'un potentiel hypotenseur

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'amifostine, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de ce médicament. De plus, l'alcool peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

INTERACTIONS LIÉES AU TELMISARTAN

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, 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 est justifiée en raison d'une hypokaliémie documentée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la lithémie est recommandée.

Autres agents antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 5.3, 5.4 et 6.1).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer 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 de médicaments 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.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Ramipril

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 ramipilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte

Digoxine

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

INTERACTIONS LIÉES À L'AMLODIPINE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Inhibiteurs du CYP3A4

Lors de l'utilisation concomitante avec l'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, chez des patients jeunes, et avec le diltiazem chez des patients âgés, la concentration plasmatique d'amlodipine a augmenté respectivement de 22 % et de 50 %. La pertinence clinique de cette observation est cependant incertaine. On ne peut exclure que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (c'est-à-dire le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) puissent augmenter la concentration plasmatique d'amlodipine encore plus que le diltiazem. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inhibiteurs du CYP3A4. Aucun événement indésirable imputable à une telle interaction n'a cependant été rapporté.

Inducteurs du CYP3A4

Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [hypericum perforatum]).

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Pamplemousse et jus de pamplemousse

L'administration concomitante de 240 ml de jus de pamplemousse avec une dose orale unique de 10 mg d'amlodipine chez 20 volontaires sains n'a pas montré d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine. L'administration concomitante de l'amlodipine et de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est toutefois pas recommandée chez les patients dans la mesure où la biodisponibilité de l'amlodipine peut augmenter chez certains patients et peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations à prendre en compte

Tacrolimus

Le risque d'augmentation du taux sanguin du tacrolimus lors d'une administration concomitante avec de l'amlodipine existe mais le mécanisme de cette interaction n'est pas complètement connu. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, l'administration de l'amlodipine chez des patients traités par tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et une adaptation de la dose du tacrolimus le cas échéant.

Ciclosporine

Aucune étude d'interaction avec la ciclosporine et l'amlodipine n'a été menée chez des volontaires sains ou toute autre population, à l'exception des patients transplantés rénaux. Chez ces derniers, des augmentations variables des concentrations minimales de ciclosporine ont été observées (moyenne de 0 %-40 %). Une surveillance des concentrations de ciclosporine doit être envisagée chez les patients transplantés rénaux traités par l'amlodipine, et la dose de ciclosporine devra être réduite si nécessaire.

Simvastatine

Une administration concomitante de doses multiples d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a augmenté jusqu'à 77 % l'exposition à la simvastatine en comparaison à la simvastatine administrée seule. Par conséquent, la dose de simvastatine devrait être limitée à 20 mg par jour chez les patients sous amlodipine.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Autres

L'amlodipine a été administrée en toute sécurité avec la digoxine, la warfarine, l'atorvastatine, le sildénafil, des traitements antiacides (gel d'hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméticone), la cimétidine, des antibiotiques et des médicaments hypoglycémisants oraux. Lorsque l'amlodipine et le sildénafil ont été utilisés en association, chaque agent a exercé de manière indépendante son propre effet hypotenseur.

5.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Les données concernant l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez la femme enceinte sont limitées. Aucune étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'association telmisartan/amlodipine.

Telmisartan

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 5.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 5.3 et 5.4).

Les études du telmisartan chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 6.3).

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 malformations congénitales 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 à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



L'exposition aux ARAll au cours des 2^e et 3^e 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^e 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 ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 5.3 et 5.4).

Amlodipine

L'utilisation d'amlodipine ou d'autres inhibiteurs calciques au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet délétère pour le fœtus. Cependant, il peut y avoir un risque d'accouchement prolongé)

Allaitement

Le telmisartan est contre-indiqué en cas d'allaitement car on ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel chez la femme.

La fertilité

Dans les études précliniques, aucun effet des comprimés de telmisartan sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

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

Ce médicament a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent prendre en compte le fait que des effets indésirables de type syncope, somnolence, sensations vertigineuses ou vertiges peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 5.8). La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

5.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Les effets indésirables précédemment rapportés pour chacune des substances actives prises individuellement (telmisartan ou amlodipine) peuvent potentiellement survenir au cours du traitement par telmisartan/amlodipine, 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 telmisartan/amlodipine 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	Telmisartan/amlodipine	Telmisartan	Amlodipine
<i>Infections et infestations</i>			
Peu frequent		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 frequent		anémie	
Rare		thrombocytopénie, éosinophilie	
Très rare			leucopénie, thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>			
Rare		hypersensibilité, réaction anaphylactique	
Très rare			hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			
Peu frequent		hyperkaliémie	

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Système classe organe	Telmisartan/amlodipine	Telmisartan	Amlodipine
Rare		hypoglycémie (chez les patients diabétiques)	
Très rare			hyperglycémie
Affections psychiatriques			
Peu frequent			modification de l'humeur
Rare	dépression, anxiété, insomnie		confusion
Affections du système nerveux			
Fréquent	sensations vertigineuses		
Peu frequent	somnolence, migraine, céphalées, paresthésies		
Rare	syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements		
Très rare			syndrome extrapyramidal
Affections oculaires			
Peu frequent			troubles visuels
Rare		troubles de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Peu frequent	vertiges		acouphènes
Affections cardiaques			
Peu frequent	bradycardie, palpitations		
Rare		tachycardie	
Très rare			infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires			
Peu frequent	hypotension, orthostatique, vasomotrices	hypotension bouffées	
Très rare			vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Peu frequent	toux	dyspnée	dyspnée, rhinite
Très rare	pneumopathie interstitielle ³		
Affections gastro-intestinales			
Peu frequent	douleurs abdominales, diarrhée, nausées	flatulences	modification du transit intestinal

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Système classe organe	Telmisartan/amlodipine	Telmisartan	Amlodipine
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 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-oedème (pouvant être d'évolution fatale), éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée, urticaire	
Très rare			angio-oedème, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson, photosensibilité
Fréquence indéterminée			nécrolyse épidermique toxique
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)	

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Système classe organe	Telmisartan/amlodipine	Telmisartan	Amlodipine
Affections du rein et des voies urinaires			
Peu frequent		insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë	troubles de la miction, pollakiurie
Rare	nycturie		
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu frequent	dysfonction érectile		gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fréquent	oedème périphérique		
Peu frequent	asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, oedème		douleurs
Rare	malaise	syndrome pseudo grippal	
Investigations			
Peu frequent	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	

¹ : cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu

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.

³ : des cas de pneumopathie interstitielle (principalement pneumonie interstitielle et pneumonie à éosinophiles) ont été rapportés depuis la commercialisation du telmisartan.

5.9 Surdosage

Symptômes :

Les signes et symptômes attendus d'un surdosage devraient être ceux d'une réponse pharmacologique exagérée. Les manifestations les plus importantes d'un surdosage en telmisartan sont l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Le surdosage en amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, pouvant aller jusqu'à un choc fatal a été rapportée.

Traitement :

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 aussi bien en telmisartan qu'en amlodipine.

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 avec les membres surélevés, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement. Un traitement de soutien doit être instauré. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut être utile pour inverser les effets de l'inhibition des canaux calciques. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par hémodialyse.

6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

6.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Telmisartan : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Amlodipine : Bloqueurs des canaux calciques

Mécanisme d'action

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif 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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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 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.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.

Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès d'hypotension.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

L'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Efficacité et sécurité d'emploi

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, le 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, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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 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'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 (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.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire,

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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 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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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.

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir la rubrique ci-dessus "prévention cardiovasculaire".

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

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

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du telmisartan chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids \geq 20 kg et \leq 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de -14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et -6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg et -3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.

L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

6.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique de l'association à doses fixes

La vitesse et le taux d'absorption de telmisartan/amlodipine correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ($ASC_{0-\infty}$) d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ 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 au cours d'un repas.

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le 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.

Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation

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

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination

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), le 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_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses 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. La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Sexe

Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 et 2-fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé. Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le 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. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

6.3 Données de sécurité préclinique

Etant donné que les profils de toxicité préclinique du telmisartan et de l'amlodipine ne se chevauchent pas, aucune exacerbation de la toxicité n'était attendue avec l'association. Cela a été confirmé dans une étude de toxicité

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



subchronique (13 semaines) chez des rats à qui des doses de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg de telmisartan et d'amlodipine ont été administrées.

Les données précliniques disponibles pour les composants de cette association à doses fixes sont présentées ci-dessous.

Telmisartan

Dans les études de sécurité préclinique, les doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses thérapeutiques cliniques ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine) 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 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 à 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 cancérigène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



Amlodipine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'études de toxicité sur la reproduction chez des rats, on a observé une parturition retardée, des difficultés lors du travail, des troubles de la survie foetale et de la survie à la naissance après administration de fortes doses d'amlodipine. Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats traités par voie orale par le maléate d'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10-fois la dose maximale recommandée chez l'Homme de 10 mg/jour, basé en mg/m²).

7. DONNEES PHARMACEUTIQUES

7.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, méglumine, povidone, stéarate de magnésium, Mannitol,

Cellulose microcristalline, Amidon prégélatinisé, Amidon de maïs, Dioxyde de silicium colloïdal, bleu brillant laque, Oxyde de fer jaune, Oxyde de fer noir.

7.2 Incompatibilités

Sans objet.

7.3 Durée de conservation

24 mois.

7.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

7.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 plaquettes en aluminium/aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

7.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

TELMIRIDE-AM

(Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5mg)



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

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

9. NOM DU FABRICANT

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

10. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

11. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Oct-2022.

13. DOSIMETRIE

Sans objet.

14. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUE

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste-I Uniquement sur ordonnance.