1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Telmisartan Teva Generics 40 mg comprimés
Telmisartan Teva Generics 80 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.
Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 19,20 mg de sorbitol (E420).
Chaque comprimé contient 38,40 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimés blancs à blanc cassé, oblongs, avec une barre de cassure sur une face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension
Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes.

Prévention cardiovasculaire
Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes ayant :
- une maladie cardiovasculaire athérothrombotique manifeste (antécédents de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral ou d'artériopathie périphérique) ou
- un diabète de type 2 avec une atteinte documentée d'organe cible

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension essentielle :

La dose habituellement efficace est de 40 mg une fois par jour. Chez certains patients, une dose quotidienne de 20 mg peut déjà s'avérer bénéfique. Lorsque la tension artérielle cible n'est pas atteinte, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à maximum 80 mg, une fois par jour. Le telmisartan peut également être utilisé en association avec des diurétiques de type thiazidique tels que l'hydrochlorothiazide,

qui exerce un effet antihypertenseur additif avec le telmisartan. Si l'on envisage d'augmenter la dose, tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal n'est généralement atteint que quatre à huit semaines après le début du traitement (voir rubrique 5.1).

Prévention cardiovasculaire :

La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour. On ignore si des doses inférieures à 80 mg de telmisartan réduisent efficacement la morbidité cardiovasculaire.
Lorsqu'on instaure le traitement par telmisartan en vue de diminuer la morbidité cardiovasculaire, il est recommandé de surveiller étroitement la tension artérielle et d'ajuster la posologie des médicaments antihypertenseurs si cela s'avère nécessaire.

Populations particulières :

Patients ayant une insuffisance rénale

L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou hémodialysés.
Il est recommandé d'administrer une dose initiale plus faible de 20 mg chez ces patients (voir rubrique 4.4).
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Patients ayant une insuffisance hépatique

Le telmisartan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie ne doit pas dépasser 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de telmisartan chez les enfants et les adolescents en-dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Telmisartan Teva Generics comprimés sont destinés à une administration orale une fois par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère

L'utilisation concomitante de telmisartan et des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Ne pas instaurer un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite du traitement par l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et instaurer une autre thérapie si cela s'avère nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Ne pas administrer le telmisartan aux patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3), car le telmisartan s'élimine principalement par voie biliaire. On peut s'attendre à constater une réduction de la clairance hépatique du telmisartan chez ces patients. N'utiliser le telmisartan qu'avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire

Chez les patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère d'un seul rein fonctionnel, le traitement par des médicaments agissant sur le système rénine/angiotensine/aldostérone augmente le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

En cas d'utilisation de telmisartan chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine. On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de telmisartan aux patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hypovolémie intravasculaire

En particulier après l'administration de la première dose de telmisartan, une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée secondaire à une thérapie diurétique intensive, à un régime de restriction sodée, à une diarrhée ou à des vomissements. Ces situations doivent être corrigées avant l'administration de telmisartan. Corriger également l'hypovolémie et/ou la déplétion sodée avant l'administration de telmisartan.

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, d'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 s'accompagnant d'une stimulation du système rénine/angiotensine/aldostérone

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent principalement de l'activité du système rénine/angiotensine/aldostérone (p. ex. patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système, notamment le telmisartan, a été associé à la survenue d'une hypotension aiguë, d'une hyperazotémie, d'une oligurie ou, rarement, d'une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine/angiotensine/aldostérone. L'utilisation de telmisartan leur est donc déconseillée.

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, le telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, il faut être particulièrement prudent chez les patients souffrant d'une sténose de la valve aortique ou mitrale ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients, une hypoglycémie peut se produire sous traitement par telmisartan. Pour cette raison, un suivi approprié de la glycémie doit être considéré ; une adaptation de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut être nécessaire, si indiquée.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments agissant sur le système rénine/angiotensine/aldostérone peut causer une hyperkaliémie.

Chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients recevant un traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium et/ou chez les personnes présentant des événements intercurrents, une hyperkaliémie peut être fatale.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments agissant sur le système rénine/ angiotensine/aldostérone, évaluer le rapport risques/bénéfices.
Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à envisager sont :

- Diabète sucré, insuffisance rénale, âge (> 70 ans)
- Association avec un ou plusieurs médicaments agissant sur le système rénine/angiotensine/ aldostérone et/ou administration de suppléments de potassium. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie sont les substituts du sel contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, incluant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime.
- Evénements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, détérioration de la fonction rénale, dégradation soudaine de la fonction rénale (p. ex. du fait d'une maladie infectieuse), lyse cellulaire (p. ex. par ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, trauma étendu).

Il est recommandé de surveiller étroitement les taux sériques de potassium chez les patients à risque (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme on l'observe avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent abaisser la tension artérielle moins efficacement chez les personnes de race noire que chez celles appartenant à d'autres races. Cette caractéristique est peut-être liée à une prévalence plus élevée de taux faibles de rénine au sein de la population hypertendue de race noire.

Autres

Comme c'est le cas avec tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle chez les patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Excipient(s)

Sorbitol
40 mg
Ce médicament contient 19,2 mg de sorbitol par comprimé.
80 mg
Ce médicament contient 38,4 mg de sorbitol par comprimé.

Sodium

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

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

Digoxine
En cas d'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, des augmentations médianes des concentrations plasmatiques maximales (49 %) et résiduelles (20 %) de digoxine ont été observées. En cas d'instauration d'un traitement par telmisartan, d'un ajustement de sa posologie ou de l'arrêt du traitement par telmisartan, surveiller les taux de digoxine afin de les maintenir dans l'intervalle thérapeutique.

Comme les autres médicaments agissant sur le système rénine/angiotensine/aldostérone, le telmisartan peut provoquer une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4). Ce risque peut augmenter en cas de traitement concomitant par d'autres médicaments pouvant également induire une hyperkaliémie (substituts du sel contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus) et triméthoprime).

La survenue d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les traitements combinés mentionnés ci-dessus augmentent le risque. Il est particulièrement élevé en cas d'association avec les diurétiques d'épargne potassique ou les substituts du sel contenant du potassium. Par exemple, une association avec des IECA ou des AINS présente un risque moins élevé, pour autant que l'on suive rigoureusement les précautions d'utilisation.

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique ou suppléments de potassium

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II tels que le telmisartan atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique, p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride, les suppléments de potassium ou les substituts du sel contenant du potassium peuvent induire une augmentation significative des taux sériques de potassium. Si l'association est indiquée en raison d'une hypokaliémie documentée, il faut utiliser ces médicaments avec prudence et surveiller régulièrement les taux sériques de potassium.

Lithium

Une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si de telles associations s'avèrent nécessaires, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (c.-à-d. l'acide acétylsalicylique à des posologies 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 présentant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés ayant une altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut accentuer la dégradation de la fonction rénale, voire provoquer une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. L'association doit donc s'administrer avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale doit être contrôlée après l'instauration du traitement concomitant, puis de manière périodique.

Au cours d'une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril augmentait jusqu'à 2,5 fois l'ASC_{0-24} et la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. On ignore la pertinence clinique de cette observation.

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable par des doses élevées de diurétiques tels que le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut causer une déplétion volémique et un risque d'hypotension lorsqu'on instaure la thérapie de telmisartan.

Associations à envisager avec prudence

Autres antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur du telmisartan peut augmenter en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

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 4.3, 4.4 et 5.1).

En raison de leurs propriétés pharmacologiques, on peut s'attendre à ce que les médicaments suivants potentialisent les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris du telmisartan : baclofène, amifostine. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques, ou les antidépresseurs peuvent aggraver l'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de telmisartan chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes suite à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; il est néanmoins impossible d'exclure une légère élévation du risque. Même s'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée concernant le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, il est possible que des risques similaires existent également pour cette classe de médicaments. Sauf si l'on estime nécessaire de poursuivre le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur offrant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et, si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

On sait que l'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Lorsqu'une exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II s'est produite à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne.
Les nouveau-nés dont la mère a pris un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement
Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de telmisartan pendant l'allaitement, son utilisation est déconseillée ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements offrant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, surtout quand l'enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Fertilité
Lors d'études précliniques, aucun effet sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé.

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

Au cours de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir pendant la prise de médicaments antihypertenseurs comme le telmisartan.

4.8 Effets indésirables

Sommaire du profil de sécurité

Des effets indésirables graves incluent une réaction anaphylactique et un angio-œdème qui peuvent se produire rarement (≥ 1/10.000 à < 1/1.000), et une insuffisance rénale aiguë.

L'incidence globale des effets indésirables observés sous telmisartan était habituellement comparable à celle observée sous placebo (41,4% par rapport à 43,9 %) au cours des études cliniques contrôlées réalisées chez des patients traités pour hypertension. L'incidence des effets indésirables n'était pas liée à la dose et ne présentait aucune corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour réduire leur morbidité cardiovasculaire concordait avec celui constaté chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés au cours d'études cliniques contrôlées, réalisées chez des patients traités pour hypertension, ainsi que depuis la mise sur le marché du médicament. La liste mentionne également les effets indésirables sévères ainsi que les effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement au cours de trois études cliniques à long terme, réalisées chez 21 642 patients traités par telmisartan pour réduire leur morbidité cardiovasculaire, pendant des périodes allant jusqu'à six ans.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par fréquence en utilisant la convention suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000).
Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations
- Peu fréquent : Infection des voies urinaires (y compris cystite), infection des voies respiratoires supérieures (y compris pharyngite et sinusite)
- Rare : Septicémie parfois fatale[1]

Affections hématologiques et du système lymphatique
- Peu fréquent : Anémie
- Rare : Eosinophilie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire
- Rare : Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Peu fréquent : Hyperkaliémie
- Rare : Hypoglycémie (chez des patients diabétiques)

Affections psychiatriques
- Peu fréquent : Insomnie, dépression
- Rare : Anxiété

Affections du système nerveux
- Peu fréquent : Syncope
- Rare : Somnolence

Affections oculaires
- Rare : Troubles visuels

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquent : Vertige

Affections cardiaques
Peu fréquent : Bradycardie
Rare : Tachycardie

Affections vasculaires
Peu fréquent : Hypotension[2], hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : Dyspnée, toux
Très rare : Pneumopathie interstitielle4

Affections gastro-intestinales
Peu fréquent : Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements
Rare : Sécheresse buccale, inconfort gastrique, dysgueusie

Affections hépatobiliaires
Rare : Anomalies de la fonction hépatique/affection hépatique[3]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée
Rare : Angio-œdème (également avec issue fatale), eczéma, érythème, urticaire, éruption médicamenteuse, éruption toxique

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Peu fréquent : Dorsalgies (p. ex. sciatique), spasmes musculaires, myalgies
Rare : Arthralgies, douleur dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)

Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : Insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Peu fréquent : Douleur thoracique, asthénie (faiblesse)
Rare : Maladie pseudo-grippale

Investigations
Peu fréquent : Augmentation des taux sanguins de créatinine
Rare : Diminution des taux d'hémoglobine, augmentation des taux sanguins d'acide urique, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase

1, 2, 3, 4 : pour plus de descriptions, voir la sous-rubrique *« Description d'effets indésirables spécifiques »*

Description d'effets indésirables spécifiques

Septicémie
Au cours de l'étude PRoFESS, une incidence accrue de septicémie a été observée avec le telmisartan, par comparaison avec le placebo. Cet effet peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir rubrique 5.1).

Hypertension
Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la tension artérielle est maîtrisée et qui sont traités par telmisartan pour réduire leur morbidité cardiovasculaire, en complément des traitements standard.

Anomalies de la fonction hépatique/affection hépatique
La plupart des cas d'anomalies de la fonction hépatique/affection hépatique issus de l'expérience après la mise sur le marché se sont produits chez des patients Japonais. Les patients Japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Pneumopathie interstitielle
Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés pendant l'expérience après la mise sur le marché lors d'association temporelle avec la prise de telmisartan. Or, une relation causale n'a pas été établie.

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles, Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Les informations disponibles sont limitées concernant le surdosage chez l'être humain.

Symptômes :
Les principales manifestations d'un surdosage de telmisartan étaient une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation des taux sériques de créatinine et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Traitement :
Le telmisartan ne s'élimine pas par hémodialyse. Surveiller étroitement le patient. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. La prise en charge dépend du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures suggérées incluent l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique. L'administration de charbon activé peut s'avérer utile pour le traitement d'un surdosage. Surveiller fréquemment les taux sériques d'électrolytes et de créatinine. En cas d'hypotension, allonger le patient et lui administrer rapidement des suppléments sodés et volémiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'Angiotensine II, simple
Code ATC : C09CA07

Mécanisme d'action :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique des récepteurs de l'angiotensine II (de type AT1), actif par voie orale. Il présente une affinité très élevée pour le sous-type de récepteur AT1 et déplace l'angiotensine II de son site de liaison sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'exerce aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se lie de manière sélective au récepteur AT1. La liaison est de longue durée. Le telmisartan ne présente aucune affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et d'autres récepteurs AT moins caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, pas plus que l'effet de leur éventuelle stimulation excessive par l'angiotensine II, dont les taux augmentent sous l'action du telmisartan. Le telmisartan diminue les taux plasmatiques d'aldostérone. Il 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), qui est également responsable de la dégradation de la bradykinine. On ne s'attend donc à aucun renforcement des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'être humain, l'administration d'une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque complètement l'augmentation de tension artérielle déclenchée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur se maintient pendant 24 heures, et reste mesurable jusqu'à 48 heures.

Efficacité et sécurité clinique :

Traitement de l'hypertension essentielle
Après l'administration de la première dose de telmisartan, l'effet antihypertenseur apparaît progressivement en 3 heures. La réduction maximale de la tension artérielle s'obtient généralement 4 à 8 semaines après le début du traitement et se maintient en cas de thérapie à long terme.

Les mesures de la tension artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur se maintient pendant les 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les 4 heures qui précèdent la dose suivante. Cette observation est confirmée par le fait que le rapport des concentrations maximales et minimales restait constamment supérieur à 80 % après l'administration de doses de 40 et 80 mg de telmisartan au cours d'études cliniques contrôlées par placebo. Il semble exister une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales de tension artérielle systolique (TAS). En revanche, les données pour la tension artérielle diastolique (TAD) sont inconsistantes.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan abaisse la tension artérielle, tant systolique que diastolique, sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétiques et natriurétique du médicament susceptibles de contribuer à son activité hypotensive restent à préciser. L'efficacité antihypertensive du telmisartan est comparable à celle d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (cela a été démontré au cours d'études cliniques comparant le telmisartan avec l'amlodipine, l'aténolol, l'énalapril, l'hydrochlorothiazide et le lisinopril).

En cas d'arrêt brutal du traitement par telmisartan, la tension artérielle revient progressivement à sa valeur initiale avant traitement, en quelques jours et sans survenue d'une hypertension de rebond.

L'incidence de la toux sèche était significativement plus faible sous telmisartan que sous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion au cours des études cliniques comparant ces deux types de traitement antihypertenseur.

Prévention cardiovasculaire

L'étude **ONTARGET** (***ON****going* ***T****elmisartan* ***A****lone and in Combination with* ***R****amipril* ***G****lobal Endpoint* ***T****rial*) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les évènements cardiovasculaires survenus chez 25.620 patients âgés de 55 ans ou plus et présentant des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique, ou un diabète de type 2 associé à des signes d'atteinte d'organes cibles (p. ex. rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie) ; cette population était donc à haut risque d'évènements cardiovasculaires.

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576) ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n=8.502), et ont été suivis pendant une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a exercé un effet similaire à celui du ramipril sur la réduction du critère d'évaluation primaire composite de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals, accidents vasculaires cérébraux non fatals et hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère d'évaluation primaire était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le risque relatif (« *hazard ratio* ») pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC à 97,5 % : 0,93-1,10), p (non-infériorité) = 0,0019 pour une marge de 1,13). Le taux de mortalité globale (toutes causes confondues) était de 11,6 % et 11,8 % sous telmisartan et ramipril, respectivement.

Le telmisartan a présenté une efficacité similaire à celle du ramipril pour le critère d'évaluation secondaire composite prédéfini de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals et accidents vasculaires cérébraux non fatals [0,99 (IC à 97,5 % : 0,90-1,08), p (non-infériorité) = 0,0004], qui constituait le critère d'évaluation primaire dans l'étude de référence HOPE (*The* ***H****eart* ***O****utcomes* ***P****revention* ***E****valuation Study*), qui comparait les effets du ramipril et du placebo.

L'étude TRANSCEND a randomisé des patients qui étaient intolérants aux IECA, mais qui répondaient à des critères d'inclusion similaires à ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n=2.954) ou placebo (n=2.972) ; les deux traitements étaient administrés en complément d'un traitement standard. La durée moyenne du suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'incidence du critère d'évaluation primaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo, avec un risque relatif (*hazard ratio*) de 0,92 (IC à 95 % : 0,81-1,05, p = 0,22). On a observé un effet bénéfique du telmisartan par rapport au placebo pour le critère d'évaluation secondaire composite prédéfini de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals et accidents vasculaires cérébraux non fatals [0,87 (IC à 95 % : 0,76-1,00, p = 0,048)]. Aucun bénéfice n'a été observé au niveau de la mortalité cardiovasculaire (risque relatif (*hazard ratio*) : 1,03 ; IC à 95 % : 0,85-1,24).

La toux et l'angio-œdème étaient moins fréquemment rapportés sous telmisartan que sous ramipril, alors que l'hypotension était plus fréquente sous telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a fourni aucun avantage supplémentaire par rapport à l'administration isolée de ramipril ou de telmisartan. La mortalité CV et la mortalité de toutes causes étaient numériquement plus élevées avec l'association. En revanche, l'incidence de l'hyperkaliémie, de l'insuffisance rénale, de l'hypotension et de la syncope était significativement plus élevée dans le bras de traitement combiné. L'utilisation d'une association de telmisartan et de ramipril est donc déconseillée dans cette population.

Au cours de l'étude PRoFESS (« *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes* »), réalisée chez des patients âgés de 50 ans et plus, ayant récemment souffert d'un accident vasculaire cérébral, l'incidence de la septicémie était plus élevée sous telmisartan que sous placebo, 0,70 % contre 0,49 % [RR 1,43 (intervalle de confiance à 95 % : 1,00-2,06)] ; l'incidence de la septicémie fatale était plus élevée sous telmisartan (0,33 %) que sous placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervalle de confiance à 95 % : 1,14-3,76)]. L'incidence plus élevée de la septicémie observée sous 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 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.

<u>Population pédiatrique</u>
La sécurité et l'efficacité du telmisartan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients âgés de 6 à moins de 18 ans, hypertendus et présentant un surpoids important (poids corporel ≥ 20 kg et ≤ 120 kg, moyenne de 74,6 kg), 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 évaluée à l'inclusion. Chez certains patients évalués, les doses utilisées étaient supérieures à la posologie recommandée dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose quotidienne de 160 mg, qui a été testée chez les adultes. Après ajustement des valeurs en fonction de l'âge, les variations moyennes de la TAS par rapport à l'état initial (objectif primaire) étaient de -14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, de -9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et de -6,0 (2,4) dans le groupe placebo. Les variations ajustées de la TAD par rapport à l'état initial étaient de respectivement -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg et -3,5 (2,1) mmHg. La variation était dose-dépendante. Les données de sécurité obtenues chez les patients âgés de 6 à moins de 18 ans au cours de cette étude semblaient généralement similaires à celles observées chez les adultes. La sécurité d'un traitement à long terme par telmisartan n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.
Une augmentation du nombre d'éosinophiles a été rapportée dans cette population de patients mais pas chez les adultes. On ignore la signification clinique et la pertinence de cette observation. Ces données cliniques ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la sécurité du telmisartan au sein de la population pédiatrique hypertendue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'absorption du telmisartan est rapide mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. En cas de prise avec des aliments, la réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps (ASC0-∞) varie approximativement entre 6 % (dose de 40 mg) et 19 % (dose de 160 mg). A partir de la troisième heure suivant l'administration, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité/non-linéarité
On ne prévoit pas que cette faible réduction de l'ASC réduise l'efficacité thérapeutique.
Il n'existe aucune relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La Cmax et, dans une moindre mesure, l'ASC augmentent d'une manière non proportionnelle aux doses supérieures à 40 mg.

Distribution
Le telmisartan se lie largement aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), principalement à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 500 litres.

Biotransformation
Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule mère. Le dérivé conjugué n'a montré aucune activité pharmacologique.

Elimination
Le telmisartan se caractérise par une pharmacocinétique d'élimination bi-exponentielle, caractérisée par une demi-vie d'élimination terminale > 20 heures. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) augmentent d'une manière non proportionnelle à la dose. Aucun élément n'indique une accumulation

cliniquement significative du telmisartan à la dose recommandée. Les concentrations plasmatiques étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes, mais sans effet significatif sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan s'élimine presque exclusivement par voie fécale, principalement sous forme inchangée. L'excrétion urinaire cumulée est < 1 % de la dose. La clairance plasmatique totale (Cltot) est élevée (environ 1.000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1.500 ml/min).

Populations particulières

Population pédiatrique
Les pharmacocinétiques de deux doses de telmisartan ont été évaluées en tant qu'objectif secondaire chez des patients hypertendus (n = 57) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan, sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination des paramètres du telmisartan à l'état d'équilibre chez les enfants et les adolescents ainsi que l'étude des différences liées à l'âge. Même si l'étude était de trop faible envergure pour fournir une évaluation significative de la pharmacocinétique chez les enfants de moins de 12 ans, les résultats concordent généralement avec ceux obtenus chez l'adulte et confirment la non-linéarité du telmisartan, en particulier pour la C_{max}.

Sexe
Des différences ont été observées au niveau des concentrations plasmatiques, avec des valeurs respectives de Cmax et d'ASC environ 3 et 2 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

Patients âgés
La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et les patients de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et sévère, un doublement des concentrations plasmatiques était observé. En revanche, les patients dialysés pour insuffisance rénale présentaient des concentrations plasmatiques plus faibles. Le telmisartan se lie fortement aux protéines plasmatiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ne s'élimine pas par dialyse. La demi-vie d'élimination ne change pas en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Les études de pharmacocinétique réalisées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ont révélé une augmentation de la biodisponibilité absolue de presque 100 %. La demi-vie d'élimination ne change pas en cas d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études de sécurité préclinique, l'administration de doses produisant une exposition comparable à celle obtenue avec les doses utilisées en clinique diminuait les paramètres érythrocytaires (numération des érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), modifiait l'hémodynamique rénale (augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine) et augmentait les taux sériques de potassium des animaux normotendus. Chez le chien, une dilatation et une atrophie des tubules rénaux étaient observées. Chez le rat et le chien, des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation) étaient également

constatées. Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique et déjà observés au cours d'études précliniques réalisées tant avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, étaient prévenus par l'administration orale de suppléments sodés.

Dans les deux espèces, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules rénales juxtaglomérulaires ont été observées. Ces modifications, qui sont également un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas cliniquement significatives.

Aucune évidence claire d'effet tératogène n'a été observée, or à des doses toxiques de telmisartan, un effet sur le développement postnatal des descendants, sous la forme d'une diminution du poids corporel et d'un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène ni aucune activité clastogène significative n'ont été mises en évidence au cours des études *in vitro*, et aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

mannitol
méglumine
sorbitol (E420)
povidone (K-90)
hydroxyde de sodium
hypromellose
stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacon
6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenue de l'emballage extérieur

Emballage sous plaquettes (Al/Al)
Conditionnements :
40 mg :
Emballages de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés

80 mg :
Emballages de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés
Conditionnements multiples contenant 98 (2 x 49) comprimés

Flacon (PEHD) muni d'un bouchon à visser blanc (PP)
Conditionnements :
100 comprimés
500 comprimés (uniquement emballage hospitalier)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Telmisartan Teva Generics 40 mg comprimés (plaquette): BE433553
Telmisartan Teva Generics 40 mg comprimés (flacon): BE433562
Telmisartan Teva Generics 80 mg comprimés (plaquette): BE433571
Telmisartan Teva Generics 80 mg comprimés (flacon): BE433587

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

Date de première autorisation : 31 janvier 2013.
Date de dernier renouvellement : 22/06/2018.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP : 01/2025
Date d'approbation du RCP : 02/2025