

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Telmisartan EG 20 mg comprimés pelliculés
Telmisartan EG 40 mg comprimés pelliculés
Telmisartan EG 80 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de telmisartan.

Excipient à effet connu

Chaque comprimé contient 108,675 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.

Excipient à effet connu

Chaque comprimé contient 217,35 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan.

Excipient à effet connu

Chaque comprimé contient 434,70 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés jaunes de forme circulaire portant l'inscription « 20 » sur une face et « T » sur l'autre face.

Comprimés pelliculés jaunes en forme de gélule portant l'inscription « 40 » sur une face et « T » sur l'autre face.

Comprimés pelliculés jaunes en forme de gélule portant l'inscription « 80 » sur une face et « T » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

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

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant:

- i) une maladie cardiovasculaire athérotrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
- ii) un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension essentielle

La dose habituellement efficace est de 40 mg une fois par jour. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut déjà être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle visée n'est pas atteinte, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg une fois par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique, tels que l'hydrochlorothiazide, avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est en général atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement (voir rubrique 5.1).

Prévention cardiovasculaire

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

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

Patients pédiatriques

Telmisartan EG n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Mode d'administration

Le telmisartan peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité au telmisartan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- obstruction biliaire
- insuffisance hépatique sévère
- l'association de Telmisartan EG à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de prescrire aux patientes souhaitant débuter une grossesse un autre traitement antihypertenseur au profil de sécurité bien établi chez la femme enceinte. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Telmisartan EG ne doit pas être administré à des patients atteints de choléstase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients. Telmisartan EG doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur un rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

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

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de Telmisartan EG, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de Telmisartan EG. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Telmisartan EG.

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 avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie, ou plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan est donc déconseillée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients, une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients; si indiqué, une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.

Chez les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents, une hyperkaliémie peut être fatale.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont:

- le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- l'association avec un ou plusieurs autres 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 IECA, 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).

Chez les patients à risque, un contrôle étroit du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

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

Autres précautions

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

Excipients

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4). Le risque peut augmenter en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie (sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et triméthoprime).

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

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 dont la spirinolactone, l'éplérénone, le triamtèrene, 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 indiquée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

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

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

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

Associations à prendre en compte

Autres agents antihypertenseurs

L'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'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).

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IECA au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque des ARAII. Cependant, un risque similaire aux IECA pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

Chez l'être humain, l'exposition aux ARAII au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnie, 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 aux ARAII à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et le crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Telmisartan EG au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est préférable d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

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

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent toutefois prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent occasionnellement survenir au cours d'un traitement par des agents antihypertenseurs.

4.8 Effets indésirables

L'incidence globale des événements indésirables rapportés avec le telmisartan (41,4 %) était généralement comparable à celle observée dans le groupe placebo (43,9 %) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces événements indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients.

Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent de tous les essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités par telmisartan pour de l'hypertension et des notifications post-autorisation. La liste prend également en compte les événements indésirables graves ainsi que les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21.642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; 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.

Infections et infestations

Peu fréquent: infection des voies urinaires incluant des cystites; infection des voies respiratoires hautes telle que pharyngite et sinusite

Rare: septicémie y compris d'évolution fatale¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: anémie

Rare: éosinophilie, thrombocytopenie

Affections du système immunitaire

Rare: réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: hyperkaliémie

Rare: hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Affections psychiatriques

Peu fréquent: insomnie, dépression

Rare: anxiété

Affections du système nerveux

Peu fréquent: syncope

Rare: somnolence

Affections oculaires

Rare: troubles de la vision

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent: bradycardie

Rare: tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent: hypotension², hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: dyspnée, toux

Très rare: pneumopathie interstitielle⁴

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements

Rare: sécheresse buccale, gêne gastrique

Affections hépatobiliaires

Rare: anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique³

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: prurit, hyperhidrose, rash

Rare: angio-œdème (d'évolution fatale possible), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée

Affections musculosquelettiques et systémiques

Peu fréquent: douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie

Rare: arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)

Rare: syndrome pseudogrippal

Investigations

Peu fréquent: élévation du taux de créatinine sanguine

Rare: baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

^{1, 2, 3, 4:} pour plus de détails, voir la sous-rubrique "*Description des effets indésirables sélectionnés*"

Description des effets indésirables sélectionnés

Septicémie

Dans l'essai PROfESS, une incidence plus élevée des septicémies a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet événement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir rubrique 5.1).

Hypotension

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

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle en association temporaire avec la prise de telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

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

Belgique

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

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

Symptômes

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

Traitement

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le

traitement d'un surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, code ATC: C09CA07.

Mécanisme d'action

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 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 éventuelle forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par telmisartan. 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 suscitée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

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 et 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 effets diurétique et natriurétique du médicament contribuant 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, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

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

Au cours des essais cliniques comparant directement les deux traitements antihypertenseurs, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (**O**ngoing **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25.620 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 prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97,5 % [0,90; 1,08], p (non infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IECA, 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 prédéfini 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-œdèmes 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 récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des septicémies 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 septicémies 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 septicémies associées 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. 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.

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 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($AUC_{0-\infty}$) varie d'environ 6% pour une dose de 40 mg à environ 19% pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité/Non-linéarité

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

Distribution

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.

Métabolisme

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

Élimination

La pharmacocinétique 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 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).

Populations particulières

Effets du genre

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

Personnes âgées

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

Insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. 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.

Insuffisants hépatiques

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Aucun effet tératogène n'a été identifié, toutefois, les études animales ont mis en évidence un risque potentiel du telmisartan sur le développement post-natal de la descendance des animaux tels qu'une diminution du poids des petits, une ouverture des yeux retardée et une mortalité plus importante.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium
Povidone (K25)
Mégлумine
Lactose monohydraté
Crospovidone
Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium

Le pelliculage contient:
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium – papier aluminium formé à froid et papier aluminium dur.

20 mg – Plaquette contenant 7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 ou 182 comprimés

40 mg – Plaquette contenant 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 of 182 comprimés

80 mg – Plaquette contenant 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 of 182 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Telmisartan EG 20 mg comprimés pelliculés: BE398544
Telmisartan EG 40 mg comprimés pelliculés: BE398553
Telmisartan EG 80 mg comprimés pelliculés: BE398562

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

Date de première autorisation: 25 août 2011
Date de dernier renouvellement: JJ mois AAAA

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2020.
Date de mise à jour du texte: 06/2020.