

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Bio-Telmisartan**
Comprimés de telmisartan

40 mg et 80 mg
Norme du fabricant

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Biomed Pharma
1B-9450 boulevard Langelier
Saint-Léonard, Québec
H1P 3H8

Date de préparation :
le 30 novembre 2021

Numéro de contrôle: 257613

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ÉTUDES CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

PrBio-Telmisartan
Comprimés de telmisartan

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 40 mg et à 80 mg	hydroxyde de sodium, mannitol, méglumine, povidone, et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement de l'hypertension essentielle

Bio-Telmisartan (telmisartan) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Bio-Telmisartan peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques.

L'emploi concomitant avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'est pas recommandé.

Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire :

Bio-Telmisartan est indiqué pour la réduction du risque d'AVC non mortel ou d'infarctus du myocarde non mortel chez les patients âgés de 55 ans ou plus à risque élevé d'événements cardiovasculaires majeurs et qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Le risque élevé d'événements cardiovasculaires comprend tout signe de coronaropathie, de maladie artérielle périphérique, d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou de diabète avec signes de lésion aux organes cibles. Le telmisartan a été utilisé avec d'autres traitements requis, tels que d'autres antihypertenseurs (y compris des IECA), des antiplaquettaires ou des statines (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et ÉTUDES CLINIQUES).

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Toutefois, une sensibilité supérieure chez certains patients plus âgés ne peut être négligée.

Enfants (< 18 ans) :

L'administration d'telmisartan n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité du telmisartan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Bio-Telmisartan (telmisartan) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (TFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) recevant un traitement concomitant par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris Bio-Telmisartan, et par médicaments à base d'aliskiren (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cardiovasculaire**, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA), et Rénal, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren).
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie;
- chez les femmes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).
- chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent);
- chez les patients présentant le trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose
 - Mannitol : Les comprimés de Bio-Telmisartan contiennent 325.20 mg de Mannitol par dose quotidienne maximale recommandée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Durant la grossesse, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT₁) peut entraîner des lésions au fœtus ou même causer sa mort. En cas de grossesse, l'administration de Bio-Telmisartan devrait être interrompue dès que possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Généralités

Un cas rare mais mortel d'œdème de Quincke est survenu chez un patient ayant reçu du telmisartan, ingrédient actif de Bio-Telmisartan, pendant 6 mois. Le rapport d'autopsie décrivait des signes d'œdème de la muqueuse laryngée, accompagnés d'une insuffisance terminale respiratoire et circulatoire. Ce cas est survenu parmi environ 5,2 millions de patients-années d'exposition au telmisartan par année.

Si des signes de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte se manifestent, il faut interrompre l'administration de Bio-Telmisartan immédiatement. Le patient doit recevoir les soins médicaux appropriés et être surveillé de près

jusqu'à ce que l'enflure disparaisse. Dans les cas où l'œdème touche uniquement le visage et les lèvres, l'enflure se résorbe habituellement sans traitement, bien que l'administration d'antihistaminiques puisse être utile pour soulager les symptômes. Dans les cas d'œdème de la langue, de la glotte ou du larynx, qui pourrait causer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (comprenant, sans y être limité, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL de solution d'épinéphrine à 1:1000) devrait être instauré sans tarder (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit).

Les patients ayant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou ayant déjà présenté un œdème de Quincke avec la prise d'ARA ne devraient pas recevoir de traitement par le Bio-Telmisartan (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Toutes les études cliniques, Appareil immunitaire, Inconnues : œdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit).

Cardiovasculaire

Sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale, myocardiopathie hypertrophique obstructive :

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière devrait être portée aux patients présentant une sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale ou une myocardiopathie hypertrophique obstructive. Chez ces patients, une diminution de l'irrigation sanguine coronarienne pourrait survenir en raison d'un débit cardiaque limité par une obstruction vasculaire fixe.

Hypotension :

L'administration de Bio-Telmisartan peut provoquer une hypotension symptomatique chez les patients présentant une déplétion du volume causée par un traitement diurétique, une restriction de l'apport en sel, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Ces états, en particulier la déplétion du volume et/ou la déplétion sodique, devraient être rectifiés avant l'administration de Bio-Telmisartan. Chez ces patients, en raison de la chute possible de la tension artérielle, le traitement devrait être instauré sous supervision étroite d'un médecin. Les mêmes considérations s'imposent pour les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, et pour ceux pouvant subir un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral par suite d'une chute excessive de la tension artérielle.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il a été démontré que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que Bio-Telmisartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) et/ou ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (TFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de Bio-Telmisartan en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris Bio-Telmisartan, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie :

Des médicaments, tels que le Bio-Telmisartan, qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent causer une hyperkaliémie. On recommande de surveiller la concentration sérique de potassium chez les patients à risque. D'après les données recueillies avec l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration concomitante de diurétiques d'épargne du potassium, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits médicaux pouvant augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) peut entraîner un risque plus élevé d'une augmentation de la concentration sérique de potassium.

L'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'entremise d'un traitement d'appoint peut entraîner une incidence plus élevée d'hyperkaliémie chez les patients dont la tension artérielle est maîtrisée.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été menée chez l'humain (voir la Partie II : TOXICOLOGIE, Reproduction).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Puisque la majeure partie du telmisartan est éliminée par excrétion biliaire, la clairance du telmisartan sera réduite chez les patients souffrant de cholestase, de troubles obstructifs des voies biliaires ou d'insuffisance hépatique. Des augmentations de la C_{max} et de l'ASC trois à quatre fois plus élevées ont été observées chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique, comparativement aux sujets sains. Le Bio-Telmisartan (telmisartan) devrait donc être utilisé avec précaution chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Neurologique

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les personnes devant conduire des véhicules ou faire fonctionner des machines devraient tenir compte que la prise d'antihypertenseurs peut parfois occasionner des étourdissements ou de la somnolence.

Rénal

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que ceux présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale des artères rénales dans un seul rein, ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., utilisation concomitante d'un ARA et d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'inhibiteur direct de la rénine aliskiren) et l'administration d'agents

inhibant ce système ont été associées à une oligurie, une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou un décès. L'administration prolongée de Bio-Telmisartan (telmisartan) n'a pas été examinée chez des patients souffrant de sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales, mais un effet semblable à celui observé avec les inhibiteurs de l'ECA devrait être prévu. Chez les patients prédisposés, l'administration concomitante de diurétiques peut aggraver ce risque. L'administration de telmisartan devrait être associée à une évaluation appropriée de la fonction rénale chez ces types de patients.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration du telmisartan à des patients ayant récemment reçu une greffe rénale.

Insuffisance rénale

L'utilisation d'ARA R y compris le Bio-Telmisartan, ou d'IECA en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (TFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales s'ils sont administrés durant la grossesse. En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre l'administration de Bio-Telmisartan (telmisartan) dès que possible.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT₁) (ARA) n'est pas recommandée durant la grossesse et ces traitements ne devraient pas être instaurés durant la grossesse. Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant l'exposition à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données actuelles disponibles quant au risque associé aux ARA, il pourrait y avoir des risques semblables pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes devraient recevoir un autre traitement antihypertenseur au profil d'innocuité établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devrait être interrompu immédiatement et, au besoin, un traitement différent devrait être instauré.

L'administration d'ARA durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (réduction de la fonction rénale, oligoamnios, ossification du crâne à retardement), et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant été exposés à un ARA dans l'utérus devraient être étroitement surveillés afin

de détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait porter une attention particulière à la tension artérielle et à la perfusion rénale. Une transfusion totale peut s'avérer nécessaire afin de maîtriser l'hypotension et/ou à titre de substitution pour les troubles de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à un bienfait clinique significatif.

On ne sait pas si le telmisartan peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Les études précliniques menées avec le telmisartan ne révèlent pas d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité a été démontrée. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque des doses orales maximales de 50 mg/kg/jour de telmisartan ont été administrées à des rates gravides, et lorsque des doses orales maximales de 45 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines gravides, en association avec une solution salée. Chez les lapines, une fœtotoxicité (résorptions totales) associée à la toxicité maternelle (diminution du gain pondéral corporel, mortalité) a été observée à la dose la plus élevée (45 mg/kg/jour). Chez les rates, des doses de telmisartan toxiques pour la mère (diminution du gain pondéral corporel et de la consommation de nourriture) de 50 mg/kg/jour dans la phase avancée de gestation et durant l'allaitement ont produit des effets indésirables chez les fœtus de rats et les rats nouveau-nés, notamment une diminution de la viabilité, un poids faible à la naissance, un retard du développement et une diminution du gain pondéral. Des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait des rates et dans le sang de fœtus de rats durant la phase avancée de gestation.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, mais des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait maternel de rates. Compte tenu que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque de réactions indésirables sur le nourrisson allaité, le médecin doit décider d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament en fonction de l'importance de ce médicament pour la mère.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et sous traitement antihypertenseur, le risque d'infarctus du myocarde mortel et de décès d'origine cardiovasculaire soudain peut être plus élevé. Chez les patients atteints de diabète sucré, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients devraient faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée, comme par exemple subir une épreuve d'effort, afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant qu'un traitement antihypertenseur par Bio-Telmisartan ne soit instauré.

Enfants (< 18 ans) :

L'administration de telmisartan n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité disponibles pour ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Sur le nombre total de patients ayant reçu le telmisartan durant les études cliniques, 551 (18,6 %) étaient âgés entre 65 et 74 ans, et 130 (4,4 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence générale fonction de l'âge n'a été observée au niveau du profil des effets indésirables, mais une sensibilité supérieure chez certains patients âgés ne peut être négligée.

Surveillance et tests de laboratoire

Pour les tests de surveillance et de laboratoire spécifiques, voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (Cardiovasculaire, Système endocrinien et métabolisme, Hépatique et Rénal) et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Des effets secondaires ont été rapportés dans des études cliniques sur le telmisartan pour l'indication hypertension ou chez des patients âgés de 50 ans ou plus à risque élevé d'événements cardiovasculaires.

L'innocuité du telmisartan a été évaluée dans le cadre de 27 études cliniques menées auprès de 7 968 patients traités pour l'hypertension. Des 7 968 patients ayant pris part aux études cliniques, 5 788 patients ont reçu une monothérapie par le telmisartan, dont 1 058 pendant ≥ 1 an, et 1 395 ont été traités dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo.

Chez 3 400 patients, l'arrêt du traitement en raison de réactions indésirables a été nécessaire chez 2,8 % des patients ayant reçu le telmisartan et chez 6,1 % des patients ayant reçu un placebo. Les manifestations indésirables suivantes possiblement graves ont rarement été signalées avec le telmisartan lors d'études cliniques contrôlées : syncope et hypotension. Lors d'études contrôlées par placebo, aucune réaction indésirable grave dont la fréquence excédait 0,1 % n'a été rapportée par les patients ayant reçu le telmisartan.

Le profil d'innocuité du telmisartan pour les patients recevant le médicament dans le cadre d'une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire était comparable à celui observé chez les patients hypertendus. Dans ce programme, 11 % des patients recevant le telmisartan ont abandonné le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus courants ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient les étourdissements, l'hypotension et les maux de tête.

Les manifestations indésirables médicamenteuses énumérées ci-dessous proviennent des d'études cliniques contrôlées menées auprès de patients traités pour hypertension et de rapports de pharmacovigilance. Cette liste tient également compte de manifestations indésirables graves et de manifestations indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement rapportées dans trois études cliniques contrôlés avec des patients souffrant d'hypertension et des rapports de post-commercialisation de longue durée menées auprès de 21 642 patients ayant reçu le telmisartan à titre de prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires pendant une période maximale de six ans.

Toutes les études cliniques

Les manifestations indésirables indiquées ci-dessous proviennent de 27 études cliniques menées auprès de 5 788 patients hypertendus et traités par telmisartan. Les manifestations indésirables ont été classifiées par catégorie selon leur fréquence à l'aide de la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Organisme en général :

Fréquents : Douleur thoracique, symptômes pseudo-grippaux, fatigue, conjonctivite.
Peu fréquents : Hyperhidrose, asthénie (faiblesse).

Appareil hématologique et lymphatique :

Peu fréquents : Anémie.
Rares : Thrombocytopénie.
Inconnues : Éosinophilie.

Appareil cardiovasculaire :

Fréquents : Œdème, palpitations.
Peu fréquents : Bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension.
Rares : Tachycardie.

Systèmes nerveux central et périphérique :

Très fréquents : Céphalée.
Fréquents : Étourdissements, insomnie.
Peu fréquents : Vertige.

Troubles oculaires :

Rares : Trouble visuel.

Appareil gastro-intestinal :

Fréquents : Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, constipation, gastrite.
Peu fréquents : Sécheresse de la bouche, flatulence, vomissements.
Rares : Maux d'estomac.

Troubles hépatobiliaires :

Rares : Fonction hépatique anormale/trouble hépatique*.
*La plupart des cas de fonction hépatique anormale/trouble hépatique rapportés avec le telmisartan dans la pharmacovigilance sont survenus chez des patients au Japon, lesquels sont plus susceptibles de présenter ces réactions indésirables.

Appareil immunitaire :

Rares : Hypersensibilité.
Inconnues : Réaction anaphylactique, œdème de Quincke.

Infections et infestations :

Peu fréquents : Infections des voies respiratoires supérieures (y compris pharyngite, sinusite, bronchite, rhinite et toux) et infections des voies urinaires (y compris cystite).
Inconnues : Septicémie, y compris des cas mortels.

Épreuves de laboratoire :

Peu fréquents : Élévation du taux sérique de créatinine.
Rares : Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation du taux d'enzymes hépatiques, élévation du taux sérique de créatine phosphokinase, baisse de l'hémoglobine.

Troubles métaboliques et de l'alimentation :

Peu fréquents : Hyperkaliémie.
Rares : Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Appareil musculo-squelettique :

Fréquents : Arthralgie, spasmes musculaires (crampes dans les jambes) ou douleur dans les extrémités (douleur aux jambes), myalgie, arthrite, arthrose.
Peu fréquents : Douleur dans les tendons (symptômes apparentés à la tendinite), douleur dorsale.

Appareil nerveux :

Peu fréquents : Syncope (évanouissement).

Troubles psychiatriques :

Fréquents : Anxiété, nervosité.
Peu fréquents : Dépression.

Appareil rénal et urinaire :

Peu fréquents : Insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale aiguë.

Appareil respiratoire :

Fréquents : Dyspnée.

Peau et annexes cutanées :

Fréquents : Troubles dermiques, tels que éruption cutanée.
Peu fréquents : Prurit.

Rares :	Érythème, éruption d'origine médicamenteuse, eczéma, éruption cutanée toxique.
Inconnues :	Urticaire.

Hémoglobine :

Une diminution de l'hémoglobine n'a été observée que rarement, laquelle survenait plus souvent pendant le traitement par telmisartan que par placebo.

Études contrôlées par placebo

L'incidence globale de manifestations indésirables rapportée avec le telmisartan (41,4 %) était habituellement comparable à celle observée avec le placebo (43,9 %) dans les études cliniques contrôlées. Les réactions indésirables survenant chez ≥ 1 % des 1 395 patients hypertendus ayant reçu une monothérapie par le telmisartan durant des études cliniques contrôlées par placebo, peu importe le lien causal avec le médicament, sont indiquées au tableau suivant :

Tableau 1 : Réactions indésirables rapportées chez > 1 % des patients hypertendus ayant

Réaction indésirable par système	Total Telmisartan n = 1 395 %	Placebo n = 583 %
Organisme en général		
Lombalgie	2,7	0,9
Douleur thoracique	1,3	1,2
Fatigue	3,2	3,3
Symptômes pseudo-grippaux	1,7	1,5
Douleur	3,5	4,3
Systèmes nerveux central et périphérique		
Étourdissements	3,6	4,6
Mal de tête	8,0	15,6
Somnolence	0,4	1,0
Appareil gastro-intestinal		
Diarrhée	2,6	1,0
Dyspepsie	1,6	1,2
Nausée	1,1	1,4
Vomissements	0,4	1,0
Appareil musculo-squelettique		
Myalgie	1,1	0,7
Appareil respiratoire		
Toux	1,6	1,7
Pharyngite	1,1	0,3
Sinusite	2,2	1,9
Infection des voies respiratoires supérieures	6,5	4,6
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques	0,2	1,0
Anomalie spécifique à l'ECG	0,6	1,0
Palpitations		
Troubles cardiovasculaires généraux		
Hypertension	1,0	1,7
Cedème périphérique	1,0	1,2

L'incidence des manifestations indésirables n'était pas fonction du sexe, de l'âge ni de la race des patients.

Réactions indésirables moins fréquents rapportées dans les études cliniques (< 1%)

En outre, les manifestations indésirables suivantes, sans lien causal déterminé, sont survenues chez < 1 % des patients ayant pris part aux études cliniques contrôlées par placebo :

Système nerveux autonome : sudation accrue.

Organisme en général : hypertrophie de l'abdomen, allergie, tout kyste, chute, fièvre, douleur aux jambes, rigidité, syncope.

Troubles cardiovasculaires en général : hypotension, hypotension orthostatique, œdème dans les jambes.

Systèmes nerveux central et périphérique : hypertonie, aggravation de migraine, contraction musculaire involontaire.

Appareil gastro-intestinal : anorexie, augmentation de l'appétit, flatulence, tout trouble gastro-intestinal, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, méléna, sécheresse de la bouche, douleur abdominale.

Fréquence et rythme cardiaques : arythmie, tachycardie.

Métabolisme et nutrition : diabète sucré, hypokaliémie.

Appareil musculo-squelettique : arthrite, aggravation de l'arthrite, arthrose, bursite, fasciite plantaire, tendinite.

Troubles myo-endo-péricardiques et valvulaires : infarctus du myocarde.

Troubles psychiatriques : nervosité.

Troubles érythrocytaires : anémie.

Reproduction féminine : vaginite.

Mécanisme de résistance : abcès, infection bactérienne, candidose génitale, otite moyenne.

Appareil respiratoire : bronchospasme, épistaxis, pneumonie, bronchite.

Peau et annexes cutanées : éruption cutanée, sécheresse de la peau.

Appareil urinaire : dysurie, hématurie, trouble de la miction, infection des voies urinaires.

Troubles vasculaires (extra-cardiaques) : trouble cérébrovasculaire, purpura.

Troubles de la vision : vision anormale.

Résultats anormaux aux analyses chimiques et hématologiques

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo menées auprès de 1 041 patients ayant reçu le telmisartan en monothérapie, des changements significatifs sur le plan clinique des paramètres standard des tests de laboratoire ont rarement été associés à l'administration du telmisartan.

Créatinine, azote uréique du sang :

Des augmentations de l'azote uréique du sang ($\geq 11,2$ mg/dL) et de la créatinine ($\geq 0,5$ mg/dL) ont été observées chez 1,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu le telmisartan; l'incidence correspondante était de 0,3 % chacune pour les patients ayant reçu le placebo. Ces augmentations ont surtout été observées lorsque le telmisartan était associé à de l'hydrochlorothiazide. Un patient ayant reçu le telmisartan a dû interrompre le traitement en raison d'augmentations de la créatinine et de l'azote uréique du sang.

Hémoglobine, hématoците :

Des changements significatifs de l'hémoglobine et de l'hématoците (< 10 g/dL et < 30 %, respectivement) ont rarement été observés avec l'administration du telmisartan, et ces résultats ne différaient pas des mesures obtenues chez les patients du groupe placebo. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'anémie.

Acide urique sérique :

Une augmentation de l'acide urique sérique ($\geq 2,7$ mg/dL) a été rapportée chez 1,7 % des patients du groupe telmisartan comparativement à aucun patient du groupe placebo. Une hyperuricémie significative sur le plan clinique (> 10 mEq/L) a été observée chez 2,3 % des patients ayant reçu le telmisartan, et chez 0,4 % des patients au moment de l'évaluation initiale. Les augmentations de l'acide urique sérique étaient surtout observées chez les patients ayant reçu le telmisartan en association avec l'hydrochlorothiazide. Aucun patient n'a été forcé d'abandonner le traitement en raison d'une hyperuricémie.

Épreuves de la fonction hépatique :

Des élévations significatives sur le plan clinique du SGOT et du SGPT (> 3 fois la limite supérieure de la normale) ont été observées, respectivement, chez 0,1 % et 0,5 % des patients ayant reçu le telmisartan comparativement à 0,8 % et 1,7 % des patients du groupe placebo. Aucun patient ayant reçu le telmisartan n'a abandonné l'étude en raison d'épreuves anormales de la fonction hépatique.

Potassium sérique :

Des changements notables en laboratoire du potassium sérique ($\geq \pm 1,4$ mEq/L) ont été constatés rarement et à une fréquence plus faible chez les patients ayant reçu le telmisartan (0,3 % et 0,1 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu un placebo (0,6 % et 0,3 % respectivement). Des changements significatifs sur le plan clinique au niveau du potassium (excédant 3 mEq/L) ont été observés chez 0,6 % des patients ayant reçu le telmisartan, dont 0,5 % de ces cas ont été observés à l'évaluation initiale. L'incidence correspondante pour les patients du groupe placebo était de 0,6 % et de 0,8 %.

Cholestérol :

Dans les études contrôlées par placebo, des augmentations importantes du cholestérol sérique ont été rapportées chez un total de 6 patients (0,4 %) recevant le telmisartan comparativement à aucune dans le groupe placebo. Deux de ces patients ont été suivis pendant un certain temps, et dans les deux cas,

les valeurs du cholestérol sont revenues aux valeurs initiales.

Des élévations sériques du cholestérol ont été rapportées comme manifestations indésirables chez 11 des 3 445 patients (0,3 %) dans toutes les études cliniques. Il n'y a eu aucun rapport d'hypercholestérolémie chez les patients recevant le telmisartan dans les études contrôlées par placebo.

Effets indésirables du médicament rapportés après la commercialisation du produit

Depuis l'introduction du telmisartan sur le marché, les manifestations suivantes ont été rapportées : anxiété, étourdissements, vision trouble, vertiges, distension abdominale, douleur abdominale, haut-le-cœur, hyperhidrose, arthralgie, myalgie, spasme musculaire, douleur dorsale, asthénie, douleur dans les extrémités, fatigue, douleur thoracique, élévation du taux sérique de créatinine, érythème, prurit, syncope/évanouissement, insomnie, dépression, malaise gastrique, vomissements, hypotension (y compris hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, fonction hépatique anormale/trouble hépatique, insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombocytopénie et faiblesse. L'incidence de ces effets est inconnue. Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (mortel), de prurit, d'éruption cutanée et d'urticaire ont été rapportés.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

De plus, depuis la commercialisation du telmisartan, des cas d'élévation de la concentration sanguine de créatinine-phosphokinase (CPK) ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant les concentrations sériques de potassium		Puisque le telmisartan diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés que dans les cas documentés d'hypokaliémie et en vérifiant fréquemment les concentrations sériques de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium devraient également être utilisés avec précaution. Un diurétique thiazidique concomitant peut atténuer les effets du telmisartan sur le potassium sérique.

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	Lorsque le telmisartan a été administré avec la digoxine, des augmentations moyennes de la concentration de la digoxine en pic plasmatique (49 %) et en creux plasmatique (20 %) ont été observées.	Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine et de faire les modifications posologiques appropriées lors de l'administration initiale du Bio-Telmisartan, de l'ajustement de sa dose ou de l'interruption du traitement, afin de maintenir des concentrations plasmatiques appropriées de digoxine.
Diurétiques	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui viennent de commencer à en prendre, peuvent à l'occasion présenter une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement par telmisartan.	La possibilité d'une hypotension symptomatique avec l'administration de telmisartan peut être minimisée en interrompant le diurétique avant d'administrer et/ou de réduire la dose initiale de telmisartan (voir MISES EN GARDE, <u>Cardiovasculaire</u> , Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren.		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou présentant une atteinte rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</u> .

Sels de lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées durant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été signalés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan.	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.
-----------------	--	--

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	<p>L'association d'antagonistes de l'angiotensine II (telmisartan) et d'AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) peut représenter un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.</p> <p>Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale pré-existante, cette association médicamenteuse pourrait causer une insuffisance rénale aiguë.</p>	<p>La tension artérielle et la fonction rénale devraient être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle.</p> <p>Une surveillance de la fonction rénale au début et pendant le traitement devrait être recommandée.</p> <p>L'administration concomitante d'ibuprofène et du telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.</p>
Ramipril	Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC0-24 et de la Cmax du ramipril et du ramiprilat.	L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.
Warfarine	L'administration du telmisartan pendant 10 jours a légèrement diminué les concentrations plasmatiques minimales moyennes de warfarine; cette diminution n'a pas entraîné de changement du Rapport international normalisé (RIN).	

Autre		L'administration concomitante de Telmisartan et d'acétaminophène, d'amlodipine, de glyburide ou d'hydrochlorothiazide n'a pas non plus entraîné d'interaction cliniquement significative.
-------	--	---

Interactions médicament-aliment

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie entre environ 6 % (40 mg) et environ 19 % (160 mg), et la diminution de la C_{max} varie entre environ 26 % (40 mg) et 56 % (160 mg). Toutefois, trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont semblables peu importe si le telmisartan est pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les personnes devant conduire des véhicules ou faire fonctionner des machines devraient tenir compte que la prise d'antihypertenseurs peut parfois occasionner des étourdissements ou de la somnolence.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'effet antihypertenseur se fait sentir au cours des deux premières semaines et l'abaissement maximal de la tension artérielle est atteint après quatre semaines. Si une diminution additionnelle de la tension artérielle est nécessaire, on peut ajouter un diurétique thiazidique.

Bio-Telmisartan devrait être administré avec ou sans aliments, de la même façon tous les jours.

Posologie recommandée et modification posologique

Traitement de l'hypertension essentielle

La dose recommandée de Bio-Telmisartan (telmisartan) est de 80 mg, une fois par jour.

Aucun ajustement initial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, mais certains patients plus âgés peuvent être plus sensibles. Des concentrations plasmatiques de telmisartan beaucoup plus réduites ont été observées chez des patients hémodialysés.

Une dose initiale de 40 mg est recommandée pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire :

La dose recommandée pour les patients âgés de 55 ans et plus à risque élevé d'événement cardiovasculaire est de 80 mg une fois par jour. On ne sait pas si des doses de Bio-Telmisartan inférieures à 80 mg sont efficaces pour prévenir la morbidité cardiovasculaire. Bio-Telmisartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, à l'exception des IECA.

¹ Lorsque le traitement par telmisartan est instauré à cette dose, il est recommandé de surveiller la tension artérielle et, au besoin, d'ajuster les médicaments qui abaissent la tension artérielle.

Dose oubliée

Bio-Telmisartan devrait être pris à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Toutefois, si une dose est omise, la prochaine dose devrait être prise à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

SURDOSAGE

Les données relatives au surdosage chez les humains sont limitées. Les principales manifestations d'un surdosage étaient l'hypotension et/ou la tachycardie; une bradycardie a également été observée. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien devrait être instauré.

Le telmisartan n'est pas éliminé avec l'hémodialyse.

Communiquer avec le centre antipoison le plus près en cas de surdosage médicamenteux soupçonné.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE

Mode d'action

Le telmisartan est un antagoniste du récepteur AT₁ de l'angiotensine II actif par voie orale. Grâce à l'inhibition sélective de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT₁, le telmisartan bloque les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II. Le telmisartan ne présente aucune activité agoniste partielle au niveau des récepteurs AT₁ et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂. On retrouve les récepteurs AT₂ dans de nombreux tissus, mais ils n'ont pas été associés à ce jour à une homéostasie cardiovasculaire.

Des études *in vitro* sur la liaison ont indiqué que le telmisartan n'avait aucune affinité pertinente pour d'autres récepteurs, et ne bloquait pas non plus la rénine plasmatique humaine.

Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine, également appelée kininase II, enzyme transformant l'angiotensine I en angiotensine II et décomposant la bradykinine; il n'influence pas non plus la rénine ni les autres récepteurs hormonaux ni les canaux ioniques participant à la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostasie sodique.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II entraîne une augmentation deux à trois fois plus élevée de rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques

d'angiotensine II. Les effets prolongés de l'augmentation de la stimulation des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II sont inconnus.

Pharmacodynamie

Traitement de l'hypertension essentielle

Chez des volontaires normaux, une dose de 80 mg de telmisartan a inhibé d'environ 90 % la réponse vasopressive causée par la perfusion intraveineuse d'angiotensine II, et ce, à la concentration maximale, et environ 40 % de cette inhibition a persisté pendant 24 heures.

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur le débit plasmatique rénal, la fraction de filtration ni le taux de filtration glomérulaire. Lors d'études à doses multiples menées auprès de patients hypertendus, le telmisartan n'a eu aucun effet indésirable sur la fonction rénale, tel que l'ont démontré des mesures de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang.

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés lors de 6 études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'un total de 1 773 patients, dont 1 031 ont reçu le telmisartan. Après l'administration de la première dose du telmisartan, une baisse de la tension artérielle a été observée, et l'effet antihypertenseur a graduellement augmenté durant le traitement qui a duré ≤ 12 semaines; la majeure partie de cette augmentation a été observée durant le premier mois de traitement. Le début de l'activité antihypertensive se manifeste dans les 3 heures suivant l'administration d'une dose orale unique. L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose quotidienne de telmisartan persiste durant la période entière de 24 heures. L'ampleur de la diminution de la tension artérielle par rapport à la valeur initiale, après la soustraction des valeurs placebo, était en moyenne de -11,3/-7,3 mmHg (TAS/TAD) pour la dose unique de 40 mg du telmisartan, et de -13,7/-8,1 mmHg pour la dose unique de 80 mg du telmisartan. Après l'arrêt brusque de l'administration du telmisartan, la tension artérielle est graduellement revenue aux valeurs initiales après quelques jours. Lors des études prolongées (non contrôlées par placebo), l'effet du telmisartan semblait se maintenir pendant ≥ 1 an.

Chez les patients ayant reçu 80 mg de telmisartan, une fois par jour, et nécessitant une diminution additionnelle de la tension artérielle, l'ajout d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) a entraîné une diminution supplémentaire de la tension artérielle de l'ordre de -9,4/-7,0 mmHg.

L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose unique de telmisartan (40- 80 mg) était semblable à celui observé avec l'administration d'une dose quotidienne d'amlodipine (5-10 mg), d'aténolol (50-100 mg), d'énalapril (5-20 mg) et de lisinopril (10- 40 mg).

Aucun changement de la fréquence cardiaque n'a été observé chez les patients ayant reçu le telmisartan durant les études contrôlées.

Dans des études cliniques avec surveillance post-dose en clinique, aucun effet de diminution maximale excessive de la tension artérielle n'a été observé, même après la première dose, et l'incidence d'hypotension orthostatique symptomatique était très faible (0,04 %). La mesure

ambulatoire de la tension artérielle a révélé un rapport creux/pic de 24 heures du telmisartan d'au moins 80 % pour la tension artérielle systolique et diastolique.

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ni l'indice de masse corporelle du patient. La tension artérielle des patients de race noire (habituellement une population au taux de rénine peu élevé) est significativement réduite par le telmisartan (comparativement au placebo), mais pas de façon plus marquée que chez les patients n'étant pas de race noire.

Patients diabétiques : De multiples analyses d'exploration post-hoc ont été effectuées à partir des trois études sur les résultats cardiovasculaires (ONTARGET, TRANSCEND et PRoFESS). Dans le cadre des études TRANSCEND et PRoFESS, un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire soudain a été observé avec le telmisartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie, mais non chez ceux présentant des antécédents documentés de coronaropathie. Ce risque plus élevé n'a pas été observé dans l'étude ONTARGET avec le telmisartan par rapport au ramipril chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie.

Ces observations chez les patients diabétiques présentant un risque d'événements cardiovasculaires plus élevé pourraient être associées à une coronaropathie préexistante, mais asymptomatique ou inapparente. Les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et, par conséquent, non traitée, peuvent courir un risque plus élevé si la tension artérielle est abaissée de façon excessive, comme par exemple à l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction additionnelle de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire Voir la section sur les ÉTUDES CLINIQUES.

Pharmacocinétique

Absorption : Par suite d'une administration orale, le telmisartan est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 50 %. Les concentrations maximales moyennes du telmisartan sont atteintes une demi-heure à une heure après l'administration.

Le profil pharmacocinétique du telmisartan se caractérise par des augmentations plus que proportionnelles des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à des doses ascendantes de > 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique de décroissance bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures, et ne s'accumule pas dans le plasma avec la répétition de la dose quotidienne.

Métabolisme : Le telmisartan est métabolisé par conjugaison avec l'acide glycuronique pour former un acylglycuroconjugué du telmisartan. Ce glycuroconjugué est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma humain et l'urine. Par suite de l'administration d'une dose radiomarquée de telmisartan par voie orale et intraveineuse, la molécule-mère représentait environ 85 % et le glycuroconjugué environ 11 % de la radioactivité totale dans le plasma.

Aucune activité pharmacologique n'a été démontrée pour le glycoconjugué.

Les isoenzymes du CYP 450 ne sont pas à l'origine du métabolisme du telmisartan.

Élimination : La clairance plasmatique totale du telmisartan est > 800 mL/min. La demi-vie et la clairance totale ne semblent pas être fonction de la dose. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du telmisartan et de son métabolite. Par suite de l'administration intraveineuse et orale d'une dose de telmisartan radiomarquée au C^{14} , 0,91 % et 0,49 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme de glycoconjugué, respectivement.

La majorité de la dose orale et intraveineuse, soit > 97 %, a été excrétée dans les fèces sous la forme de la molécule-mère.

La clairance du telmisartan est moins élevée chez les femmes et la réponse de la tension artérielle systolique en creux plasmatique est plus élevée que chez les hommes.

Distribution : Le telmisartan se lie à $> 99,5$ % à la protéine plasmatique, en particulier l'albumine et l'1-acide-glycoprotéine. La liaison protéinique plasmatique est uniforme aux concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique d'autres sites de liaison tissulaires.

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie entre environ 6 % (40 mg) et environ 19 % (160 mg), et la diminution de la C_{max} varie entre environ 26 % (40 mg) et 56 % (160 mg). Toutefois, trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont semblables peu importe si le telmisartan est pris avec ou sans aliments.

Populations et conditions particulières

Enfants :

La pharmacocinétique du telmisartan n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : La pharmacocinétique du telmisartan des personnes âgées n'est pas différente de celle des personnes de moins de 65 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Aucun ajustement de la dose n'est toutefois nécessaire.

Insuffisance hépatique : Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. Une dose initiale réduite devrait être considérée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} et l'ASC du telmisartan ont diminué considérablement comparativement à celles associées aux sujets volontaires sains. Le telmisartan n'est pas éliminé durant l'hémodialyse (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Polymorphisme génétique : Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du telmisartan.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de Bio-Telmisartan est hygroscopique et doit être gardé à l'abri de l'humidité. Les comprimés sont présentés en bouteilles de PEHD (avec un déshydratant dû à la nature hygroscopique de l'ingrédient actif pharmaceutique), et doivent être gardés à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Bio-Telmisartan est disponible sous forme de comprimés blancs à blanc cassé, de forme oblongue, biconvexes, non enrobé, portant l'inscription «TL» et «T2» sur un côté et rien sur l'autre pour les comprimés à 40 mg et à 80 mg respectivement.

Les ingrédients nonmédicinaux contenus dans chaque comprimé sont : stéarate de magnésium, mannitol, méglumine, povidone, et hydroxyde de sodium.

Les comprimés de Bio-Telmisartan à 40 mg est emballé sous forme de bouteilles PEHD de 30 et de 100.

Les comprimés de Bio-Telmisartan à 80 mg est emballé sous forme de bouteilles PEHD de 30 et de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

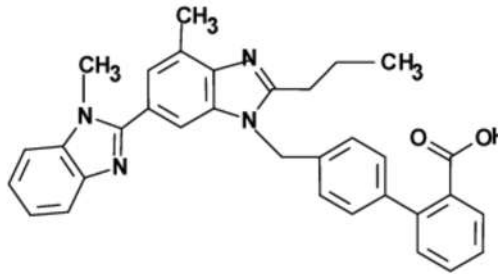
Substance médicamenteuse

Nom propre : Telmisartan

Nom chimique : [1,1'-biphényl]-2-acide carboxylique,4'-[(1,4'-diméthyl-2'-propyl[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)méthyl]-(-CAS)₁

Formule et poids moléculaires : C₃₃H₃₀N₄O₂ , 514,63 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le telmisartan est une poudre cristalline inodore, de couleur blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans un pH de 3 à 9, modérément soluble dans l'acide fort (à l'exception du chlorure d'hydrogène) et soluble dans une base forte.

Polymorphisme :

Présente deux modifications polymorphes différentes, Forme A (plus stable sur le plan thermodynamique) et Forme B, et une troisième forme pseudo-polymorphe.

Point de fusion : 269 ± 1 °C (Forme A polymorphe)
183 ± 1 °C (Forme B polymorphe)

Coefficient de distribution

apparent : log_{papp} = 3,2

ÉTUDES CLINIQUES

Résumé des études établissant la bioéquivalence de Bio-Telmisartan 80mg aux comprimés MICARDIS® (telmisartan) 80 mg (Produit de référence)

Sommaire statistique des données comparatives de biodisponibilité :

Étude à jeun :

Une étude de bioéquivalence à dose unique, double insu, à deux traitements, à deux séquence, à quatre périodes de réplique, croisée avec le Bio-Telmisartan 80 mg et les comprimés de MICARDIS® (telmisartan) 80 mg, a été menée chez vingt-deux (22) adultes sains (hommes) à jeun.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

Telmisartan (1 x 80 mg comprimés) De données mesurées Non-corrige pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence ⁺	Rapports des moyennes des moindres carrés géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₇₂ (ng·h/mL)	1622.4 1920.5 (58.5)	1641.1 1922.8 (57.4)	98.4	91.7 – 105.7 %
ASC ₁ (ng·h/mL)	1701.3 2024.7 (60.3%)	1724.1 2027.7 (59.3)	98.3	91.6 – 105.4 %
C _{max} (ng/mL)	250.5 320.2 (72.6%)	248.7 319.6 (85.9%)	98.8	81.5 – 119.6 %
T _{max} [§] (h)	1.33 (0.33 – 5.00)	1.00 (0.67 – 6.00)		
T _{1/2} [€] (h)	1607.2 1936.0 (62.1%)	1610.3 1923.1 (61.9%)		

*Bio-Telmisartan à 80 mg (Biomed Pharma)

⁺Comprimés de MICARDIS® à 80 mg – manufacturé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd et acheté au Canada

[§]Exprimé comme la médiane (intervalle) seulement

[€]Exprimée comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Données démographiques et plan des études

Tableau 3 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication spécifique

Étude	Posologie, voie d'administration et durée de l'étude	Nombre de sujets (n=nombre)	Âge moyen (variation)	Sexe
Étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 40 mg, 80 mg, 120 mg (40 mg + 80 mg), une fois par jour Voie d'administration : Orale Durée du traitement : 4 semaines	207	51,8 (30 à 68)	62 % d'hommes/ 38 % de femmes
Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg (40 mg + 80 mg), 160 mg (80 mg + 80 mg), une fois par jour Voie d'administration : Orale Durée du traitement : 4 semaines	274	52,3 (28 à 72)	69 % d'hommes/ 31 % de femmes
Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg (80 mg + 80 mg), une fois par jour Voie d'administration : Orale Durée du traitement : 12 semaines	440	54,1 (21 à 83)	64 % d'hommes/ 36 % de femmes
TRANSCEND : Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de patients âgés de 55 ans et plus à risque élevé d'événements cardiovasculaires et ne tolérant pas les IECA	Doses : telmisartan à 80 mg et placebo une fois par jour Voie d'administration : Orale Durée du traitement : 4,75 ans	5 926	66,9	57 % d'hommes/ 43 % de femmes

* âge médiane

T = telmisartan

Résultats des études

Tableau 4 : Résultats des études

Critère(s) d'évaluation	Résultats relatifs à l'efficacité						
Changement par rapport à la valeur de départ de la TAD en position couchée en creux plasmatique (24 heures après l'administration de la dose) lors de la dernière visite du traitement à double insu.	<u>Tension artérielle en position couchée – Sujets retenus en début d'étude</u>						
	<u>Changements moyens ajustés vs valeur de départ (mmHg)</u>						
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Systolique</u>	<u>Diastolique</u>			
	Placebo	43	+3,5	-1,5			
	Telmisartan 40 mg	40	-10,0****	-7,9***			
	Telmisartan 80 mg	41	-15,5****	-8,7***			
				Telmisartan 120 mg	41	-12,5****	-9,8****
				*** : $p \leq 0,001$ vs placebo			
				**** : $p \leq 0,0001$ vs placebo			
Changement par rapport à la valeur de départ de la TAD en position couchée en creux plasmatique (24 heures après l'administration de la dose) lors de la dernière observation dans le cadre de la phase à double insu	<u>Analyse des sujets retenus en début d'étude – Changement, par rapport à la valeur de départ, de la tension artérielle en position couchée</u>						
	<u>Changement moyen ajusté¹ (ÉT) (mmHg)</u>						
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Diastolique</u>				
			<u>Systolique</u> (départ = 102,4)				
			(départ = 151,2)				
	Placebo	46	-0,4 (1,2)	3,2 (1,9)			
	Telmisartan 20 mg	47	-6,9 (1,1)****	-3,3 (1,8)*			
	Telmisartan 40 mg	47	-8,6 (1,2)****	-7,8 (1,9)****			
	Telmisartan 80 mg	44	-10,5 (1,2)****	-9,8 (1,9)****			
	Telmisartan 120 mg	45	-8,9 (1,2)****	-9,1 (1,9)****			
Telmisartan 160 mg	44	-9,4 (1,2)****	-11,7 (2,0)****				
		¹ D'après un modèle avec les effets de la tension artérielle de départ, du centre, du traitement et de l'interaction par traitement par centre.					
		Légende pour comparaison thérapeutique avec le placebo :					
		* : $p < 0,05$ (test bilatéral)					
		**** : $p < 0,0001$					
Changement par rapport à la valeur de départ de la TAD et de la TAS en position couchée en creux plasmatique (24 heures après l'administration de la dose) lors de la dernière observation dans le cadre de la phase à double insu.	<u>Analyse des sujets retenus en début d'étude – Changement, par rapport à la valeur de départ, de la tension artérielle en position couchée en creux plasmatique</u>						
	<u>Changements moyens ajustés¹ (ÉT) (mmHg)</u>						
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Diastolique</u>				
			<u>Systolique</u> (départ = 100,4)				
			(départ = 153,9)				
Placebo	74	-1,8 (0,9)	+0,8 (1,6)				
Telmisartan 40 mg	72	-9,3 (0,9)****	-11,6 (1,6)****				
Telmisartan 80 mg	71	-9,7 (0,9)****	-11,8 (1,6)****				

Critère(s) d'évaluation	Résultats relatifs à l'efficacité			
	Telmisartan 120 mg	72	-8,8 (0,9)****	-10,0 (1,5)****
	Telmisartan 160 mg	73	-8,6 (0,9)****	-11,9 (1,5)****
	¹ D'après un modèle avec les effets de la tension artérielle de départ, du centre, du traitement et de l'interaction par traitement par centre			
	**** : $p < 0,0001$			
	Remarque : L'importance de l'interaction par traitement par centre était de 0,5789 et de 0,1557 pour la tension artérielle diastolique et systolique,			
Critère primaire : Regroupement de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque congestive	Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de l'incidence du critère d'évaluation primaire (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque congestive) [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un rapport de risque de 0,92 % (IC 95 % 0,81 à 1,05, $p = 0,22$)]. Comparativement au placebo, le telmisartan a été associé à un bienfait pour les critères d'évaluation secondaires prédéterminés de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'AVC non mortel [0,87 (IC 95 % 0,76 à 1,00, $p = 0,048$)]. Aucun signe de mortalité cardiovasculaire n'a été observé (rapport de risque 1,03, IC 95 % 0,85 à 1,24).			
Critères secondaires : Trois premiers éléments du critère primaire				

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

Étude TRANSCEND

Dans l'étude TRANSCEND, 5926 patients ont été randomisés à double insu dans le groupe telmisartan à 80 mg une fois par jour ou le groupe placebo après une période de pré-inclusion de 3-4 semaines par placebo, puis par telmisartan [9]. Les patients étaient âgés de ≥ 55 ans, présentaient un risque élevé d'événement cardiovasculaire mis en évidence par une coronaropathie (IM précédent, angor stable ou instable, ACTP ou un pontage aortocoronarien précédents) ou une artériopathie périphérique (pontage des membres inférieurs ou angioplastie précédents, claudication, sténose artérielle), AVC ou ICT précédent ou diabète à risque élevé. Tous les patients présentaient une *intolérance connue aux IECA*. La population de patients étudiée était composée de 57 % d'hommes, 62 % de personnes de race blanche, 60 % de personnes âgées de ≥ 65 ans et les sujets ont été suivis pendant une période médiane de 56 mois.

Les patients recevaient également de l'acide acétylsalicylique (75 %), des statines (56 %), des bêta-bloquants (59 %), des bloqueurs des canaux calciques (41 %), des nitrates (34 %) et des diurétiques (33 %). On considérait qu'environ 83 % et 76 % des patients étaient fidèles à leur traitement après 2 et 4 ans, respectivement. Le *critère d'évaluation primaire* était un regroupement

de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel, d'AVC non mortel ou d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque congestive. Le critère d'évaluation secondaire était un regroupement de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'AVC non mortel.

Les résultats résumés au Tableau 5 indiquent que le telmisartan peut réduire le risque d'IM non mortel ou d'AVC non mortel, mais pas la mortalité totale ni la mortalité d'origine cardiovasculaire et qu'il peut être considéré chez les patients ne tolérant pas les IECA.

Tableau 5. Critères d'évaluation primaires et secondaires et éléments de chaque critère d'évaluation pour l'analyse complète (intention de traiter). Les résultats se rapportent au premier événement.

RÉSULTAT	Telmisartan N = 2954 Nbre d'événements (%)	Placebo N = 2972 Nbre d'événements (%)	Rapport de risque (IC 95 %)	Valeur <i>p</i>
Critère d'évaluation primaire*	465 (15,7 %)	504 (17,0 %)	0,92 (0,81, 1,05)	0,216
Critère d'évaluation secondaire**	384 (13,0 %)	440 (14,8 %)	0,87 (0,76, 1,00)	0,048
Éléments individuels des critères d'évaluation primaires/secondaires***				
Mortalité cardiovasculaire	227 (7,7 %)	223 (7,5 %)	1,03 (0,85, 1,24)	0,776
IM non mortel	114 (3,9 %)	145 (4,9 %)	0,79 (0,62, 1,01)	0,057
AVC non mortel	112 (3,8 %)	136 (4,6 %)	0,83 (0,64, 1,06)	0,137
Hospitalisation pour ICC	134 (4,5 %)	129 (4,3 %)	1,05 (0,82, 1,34)	0,694
Mortalité totale	364 (12,3 %)	349 (11,7 %)	1,05 (0,91, 1,22)	0,491

*Regroupement de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque

**Regroupement de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde ou d'AVC

*** Pour les éléments individuels des critères d'évaluation, tous les événements, peu importe s'ils se manifestaient pour la première fois ou non, étaient considérés. Par conséquent, on n'a pas considéré uniquement les premiers événements pour les critères d'évaluation primaires ou secondaires.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lors d'études *in vitro*, le telmisartan a déplacé la ¹²⁵I-angiotensine II de son site de liaison au récepteur AT₁ avec une constante d'inhibiteur (K_i) de 3,7 nM.

Des lambeaux isolés d'aorte de lapin ont révélé que le telmisartan exerçait un antagonisme de l'angiotensine II puissant : la constante de dissociation calculée était de K_B 3,3•10⁻¹⁰ M.

Les résultats d'études *in vivo* ont démontré que le telmisartan était un antagoniste puissant et à action prolongée de la réponse fonctionnelle à l'angiotensine II administrée par voie exogène à des rats, des

lapins et des chiens par suite d'une administration intraveineuse et orale. Le telmisartan a démontré des effets antihypertenseurs prolongés (> 24 h) et fonction de la dose après une administration orale simple ou répétée chez divers modèles d'hypertension expérimentale de rongeurs.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Lors d'études sur la toxicité aiguë orale, aucun décès ni changement n'a été observé chez les rats ou les chiens à la dose de 2000 mg/kg, la dose orale la plus élevée évaluée. La DL₅₀ i.v. chez les rats était de 150 à 200 mg/kg pour les mâles et de 200 à 250 mg/kg pour les femelles.

Toxicité chronique :

La toxicité orale chronique du telmisartan a été évaluée lors d'études sur l'administration de doses de ≤ 500 mg/kg pendant ≤ 26 semaines chez les rats, et ≤ 1 an chez les chiens. La toxicité intraveineuse chronique a été évaluée lors d'études de ≤ 4 semaines à des doses de ≤ 20 mg/kg chez des rats et de ≤ 50 mg/kg chez des chiens.

Des doses répétées de telmisartan ont entraîné une hypotension prononcée et prolongée, ainsi qu'une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et des lésions gastro-intestinales. D'autres effets comprenaient une diminution du gain pondéral, du poids du cœur et des indices des érythrocytes, une augmentation du potassium, du SGOT et du SGPT, celle-ci sans preuve morphologique de toxicité. Aucune dose sans effet n'a été identifiée pour la diminution des indices érythrocytaires, l'augmentation de l'azote uréique du sang, l'hypertrophie-hyperplasie juxtaglomérulaire chez les rats et les chiens.

Reproduction

Lors d'études sur la fertilité et la reproduction de rats mâles et femelles, aucun effet sur l'accouplement, les organes reproducteurs ni la fertilité chez les deux sexes ni sur les paramètres de portée n'a été observé à des doses de telmisartan de 5 à 100 mg/kg. Aucun risque tératogène ni embryotoxique chez les rats n'a été observé à des doses de ≤ 50 mg/kg administrées entre les 7^e et 16^e jours de gestation. Cependant, à des doses toxiques, des études non cliniques ont révélé que le telmisartan pouvait avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus élevé de résorptions tardives chez les lapines) et sur la croissance post-natale de la progéniture : poids corporel inférieur, ouverture retardée des yeux et taux de mortalité plus élevé.

Le telmisartan était décelable dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique de rats après l'administration de doses orales uniques de 1 mg/kg.

Mutagenicité

Le telmisartan n'était pas mutagène à la concentration de 10 à 2500 mcg/plaque lors du dosage bactérien par mutation inverse, avec ou sans activation métabolique. Aucune possibilité de lésion chromosomique n'a été détectée lors du test du micronoyau de souris aux doses de 250 à 1000 mg/kg. Aucune mutation directe au locus HPRT des cellules V79 n'a été provoquée aux concentrations de 10 à 100 mcg/mL, avec ou sans activation métabolique. Aucune anomalie chromosomique n'a été provoquée dans les lymphocytes périphériques humains *in vitro* à des concentrations de ≤ 100 mcg/mL sans activation métabolique et à des concentrations de ≤ 200 mcg/mL avec activation métabolique.

Carcinogénicité

Le pouvoir carcinogène du telmisartan a été évalué lors d'études de deux ans sur l'effet de l'administration dans la nourriture de doses de 10, 100 et 1000 mg/kg chez des souris et de 3, 15 et 100 mg/kg chez des rats. L'administration du médicament n'a pas influencé la période de survie dans aucune des études, et la mortalité pour cause de tumeur n'a pas augmenté.

L'incidence de masses palpables et la période précédant l'apparition de ces masses n'ont pas été influencées par le traitement chez les souris ni les rats, et aucune augmentation de l'incidence globale de tumeur et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes ou de tumeurs multiples n'a été observée.

Appareil gastro-intestinal

Des érosions et des ulcères sur les muqueuses gastriques et/ou duodénales ont été observés chez des rats ayant reçu ≥ 4 mg/kg par voie orale ou ≥ 2 mg/kg par voie i.v. et chez des chiens ayant reçu ≥ 40 mg/kg par voie orale. La majorité des lésions étaient de petite taille, à distribution focale ou multifocale et limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Des ulcères et des érosions ont guéri rapidement après le retrait du médicament.

Appareil urinaire et électrolytes

Une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et une augmentation de la granularité des cellules produisant la rénine de l'appareil juxtaglomérulaire, des artérioles afférentes et des artères périlobulaires ont été observées chez des rats ayant reçu ≥ 1 mg/kg, et chez des chiens ayant reçu ≥ 5 mg/kg. Chez les rats et les chiens ayant reçu un traitement prolongé par telmisartan, l'activité de la rénine plasmatique est revenue à un niveau normal après 26 à 52 semaines de traitement. Des augmentations du potassium sérique réversibles, minimales à légères ont été observées chez le rat avec l'administration de doses orales de ≥ 4 mg/kg. Chez les chiens, des augmentations non graduelles du potassium sérique ont été observées aux doses de 50 et 500 mg/kg administrées par voie orale lors de l'étude de 52 semaines. Des augmentations réversibles, minimales à légères, de l'azote uréique du sang et de la créatinine étaient évidentes à des doses orales de ≥ 4 mg/kg chez les rats et de ≥ 5 mg/kg chez les chiens.

Hématologie

Des diminutions réversibles minimales à légères de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobine ont été observées après l'administration de doses orales répétées de telmisartan, soit ≥ 50 mg/kg chez le rat et ≥ 5 mg/kg chez le chien.

RÉFÉRENCES

1. Hemmelgarn BR, Zarnke KB, Campbell NRC *et al.* The 2004 Canadian Hypertension Education Program recommendation for the management of hypertension: Part I - Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2004; 20(1):31-40.
2. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1999;17(2):293-302.
3. Khan NA, McAlister FA, Campbell NRC *et al.* The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 2004; 20(1):41-54.
4. Lacourcière Y. The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. *Int J Clin Pract* 1999;53(2):1-5.
5. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, Lewanczuk R, Houde M, Pesant Y, Wright J, Wilson T, Martin K. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998;3(5):295-302.
6. Neutel JM, Smith DHG, Reilly PA. The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension. *Int J Clin Pract* 1999;53(3):1-4.
7. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998;15(4):206-217.
8. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther* 1998;15(4):229-240.
9. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1174-1183.
10. Touyz RM, Campbell N, Logan A *et al.* The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part III - Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol* 2004; 20(1):55-59.
11. MICARDIS® (telmisartan tablets 40mg and 80 mg) Control No 161977, Product Monograph, BoehringerIngelheim (Canada) Ltd. Date of Revision: April 29, 2013

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU
CONSOUMMATEUR**

PrBio-TELMISARTAN
Comprimés de telmisartan

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre le Bio-TELMISARTAN et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet du Bio-TELMISARTAN. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet du Bio-TELMISARTAN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

- traiter l'hypertension
- réduire le risque de crise cardiaque non mortelle ou d'AVC non mortel

Les effets de ce médicament :

Le Bio-TELMISARTAN est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA par le nom de l'ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN ».

Ce médicament ne permet pas de guérir votre maladie, mais permet plutôt de la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre le Bio-TELMISARTAN régulièrement, et ce, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas le Bio-TELMISARTAN si :

- vous êtes allergique au telmisartan ou à tout ingrédient non médicamenteux contenu dans la préparation;
- vous avez eu une réaction allergique à tout ARA (enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler). Le cas échéant, vous devriez le mentionner à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte. La prise de Bio-TELMISARTAN pendant la grossesse peut entraîner des lésions et même causer la mort de votre bébé ;
- vous allaitez, car il est possible que le Bio-TELMISARTAN passe dans le lait maternel;
- vous êtes allergique à certains sucres (intolérance au fructose et/ou mannitol).
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskiren (tel que Rasilez) et vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale.

L'ingrédient médicamenteux est:

Telmisartan

Les ingrédients non médicamenteux importants sont:

Stéarate de magnésium, mannitol, méglumine, povidone, et hydroxyde de sodium.

Les formes posologiques sont:

Comprimés à 40 mg et à 80 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes –
Grossesse**

Le Bio-TELMISARTAN ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous prenez le Bio-TELMISARTAN, veuillez cesser de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser le Bio-TELMISARTAN, vous devriez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous avez une valvule cardiaque rétrécie, souffrez de diabète, d'une maladie du foie ou du rein, d'une maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins;
- vous êtes déshydraté(e) ou avez souffert de vomissements, de diarrhée ou de sudation excessifs;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, tel que Rasilez, médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association de ce type de médicament et le Bio-TELMISARTAN ne sont pas recommandés;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (médicament qui aide votre organisme à conserver le potassium);
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous êtes sous dialyse;
- vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans;
- on vous a déjà dit que vous avez une intolérance à certains sucres.

Avant d'effectuer des tâches nécessitant de la vigilance (comme conduire ou utiliser des machines dangereuses), attendez de voir comment vous réagissez à Bio-TELMISARTAN. Un étourdissement, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent se produire surtout après la première dose et lorsque la dose du

médicament est augmentée.

Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent survenir. Mentionnez à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec le Bio-TELMISARTAN:

- Médicaments qui abaissent la tension artérielle, y compris les diurétiques, les produits à base d'aliskiren (comme Rasilez) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- Le lithium, médicament utilisé pour traiter les troubles de l'humeur;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure. Des exemples d'AINS sont : l'acide acétylsalicylique (AAS), le célécoxib, le naproxène et l'ibuprofène;
- La digoxine, médicament utilisé pour traiter plusieurs maladies cardiaques;
- La warfarine, médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang (qui éclaircit le sang).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Bio-TELMISARTAN conformément aux directives du médecin. Il est recommandé de prendre la dose du médicament environ à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture, mais de la même manière.

Ne cessez pas de prendre votre médicament avant d'en aviser d'abord votre médecin, une infirmière ou un pharmacien.

Dose habituelle pour adultes :

La dose recommandée de Bio-TELMISARTAN est de 80 mg une fois par jour. Votre médecin pourrait vous prescrire une dose de 40 mg une fois par jour si vous souffrez d'une maladie hépatique.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Bio-TELMISARTAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes musculaires, douleur articulaire, spasmes musculaires;
- mal de tête, anxiété;
- diarrhée, constipation, nausées, vomissements, malaise gastrique, douleur abdominale, flatulence;
- sécheresse de la bouche;
- rash, eczéma, éruption cutanée;
- somnolence, insomnie, fatigue;
- troubles visuels;
- infection des voies respiratoires supérieures.

Si vous ressentez ces effets de façon intense, avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Le Bio-TELMISARTAN peut entraîner des résultats anormaux à certains tests de sang. Votre médecin décidera quand ces tests devront être effectués et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
Très fréquents	Douleur thoracique		✓	
Fréquents	Diminution de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
	Essoufflement	✓		
Peu fréquents	Dépression : humeur déprimée, perte d'intérêt pour les activités, changement de l'appétit et des habitudes de sommeil	✓		
	Trouble du rein : changement dans la fréquence de miction, nausées, vomissements, mains et pieds enflés, fatigue		✓	

	Augmentation du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise		✓	
--	---	--	---	--

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
	Infections urinaires (cystite) : miction fréquente ou douloureuse, sentiment de malaise		✓	
Rare	Trouble du foie : coloration jaunâtre de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Hypoglycémie : palpitations, battements de cœur irréguliers, sudation, faim, étourdissements (chez les patients diabétiques)		✓	
Inconnu	Réaction allergique : éruption, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (possiblement mortelle)			✓
	Septicémie (empoisonnement du sang) : frissons, confusion, fièvre ou baisse de la température du corps, tremblements, battements de cœur irréguliers (possiblement mortelle)			✓
	Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire ou urine brun foncé		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par le Bio-TELMISARTAN, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Les comprimés Bio-TELMISARTAN devraient être conservés à la température de la pièce (entre 15 et 30 °C). Éviter la chaleur excessive et l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits à Santé Canada en ligne, par courriel ou par Fax :

- En visitant la page web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>)
- ou par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez plus d'information à propos de Bio-TELMISARTAN:

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou communiquer avec le distributeur, Biomed Pharma, à info@biomed-pharma.ca ou au 1-888-731-6703.

Ce dépliant a été préparé par : Biomed Pharma

Dernière révision: le 30 novembre 2021