

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>AURO-TELMISARTAN

Comprimés de telmisartan, USP

Comprimé, 40 mg et 80 mg, par voie orale

Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Auro Pharma Inc.  
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402  
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,  
Canada.

Date de l'autorisation initiale : 04 avril 2016

Date de révision : 02 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270620

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

2 CONTRE-INDICATIONS	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2023

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose omise.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	17

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	19
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>20</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	20
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment .....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	26
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	29
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	35
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI .....</b>	<b>38</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>39</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Traitement de l'hypertension essentielle

AURO-TELMISARTAN (telmisartan) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes.

AURO-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

AURO-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 sucré avec signes de lésion aux organes cibles. Telmisartan a été utilisé avec d'autres traitements requis, tels que d'autres antihypertenseurs (y compris des IECA), des antiplaquettaires ou des statines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (<18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de telmisartan dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (>65 ans) :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, une sensibilité supérieure chez certains patients plus âgés ne peut être négligée.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

AURO-TELMISARTAN (telmisartan) est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) recevant un traitement concomitant par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris le telmisartan avec des

médicaments à base d'aliskiren (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Rénal](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren.](#));

- 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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)) de la monographie du produit;
- les femmes enceintes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#));
- les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#));
- Patients présentant une intolérance au mannitol
  - o Mannitol : AURO-TELMISARTAN contient 325,68 mg de mannitol par dose quotidienne maximale recommandée.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

Durant la grossesse, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT<sub>1</sub>) peut entraîner des lésions au fœtus ou même causer sa mort. En cas de grossesse, la prise d'AURO-TELMISARTAN devrait être interrompue dès que possible (voir 7.1 Populations particulières).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Traitement de l'hypertension essentielle :

La dose recommandée d'AURO-TELMISARTAN (telmisartan) est de 80 mg une fois par jour.

#### Patients présentant une atteinte rénale

Aucun ajustement initial de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte 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.

### Patients présentant une atteinte hépatique

Une dose initiale de 40 mg est recommandée pour les patients présentant une atteinte hépatique et l'administration doit se faire avec prudence (voir [7 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 d'AURO-TELMISARTAN inférieures à 80 mg sont efficaces pour prévenir la morbidité cardiovasculaire. AURO-TELMISARTAN peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, à l'exception des IECA.

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.

### **Arrêt du médicament**

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 la prise d'AURO-TELMISARTAN immédiatement, et le patient doit recevoir les soins médicaux appropriés et être surveillé de près jusqu'à ce que l'enflure disparaisse.

En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par AURO-TELMISARTAN dès que possible.

### **4.4 Administration**

Les comprimés AURO-TELMISARTAN doivent être pris par voie orale une fois par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide. AURO-TELMISARTAN peut être pris avec ou sans nourriture.

### **4.5 Dose omise**

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

## **5 SURDOSAGE**

Les données relatives au surdosage chez les humains sont limitées. Les principaux effets 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.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, Teneurs, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé de telmisartan à 40 mg ou 80 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, méglumine, povidone, hydroxyde de sodium, fumarate de sodium et de stéaryle.

### Description

comprimés de 40 mg, blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription "H" d'un côté et "75" de l'autre.

comprimés de 80 mg, blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription "H" d'un côté et "73" de l'autre.

**Emballage** : Flacons PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

### Généralités

Un cas rare mais mortel d'œdème de Quincke est survenu chez un patient ayant reçu du telmisartan, l'ingrédient actif d'AURO-TELMISARTAN, pendant environ 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.

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 1:1 000) devrait être instauré sans tarder (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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 doivent pas recevoir un traitement par AURO-TELMISARTAN (voir [8.2 Effets indésirables](#)

[observés au cours des études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **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.

### **Patients présentant une déplétion du volume et/ou sodique**

L'instauration du traitement par AURO-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 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.

### **Cardiopathie ischémique**

Les mêmes considérations s'imposent pour les patients atteints 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 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 sucré (type 1 ou type 2) et/ou ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d'AURO-TELMISARTAN en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris d'AURO-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.

### **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 subir une épreuve d'effort, afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant qu'un traitement antihypertenseur par AURO-TELMISARTAN ne soit instauré.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude sur l'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements, une syncope ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir avec la prise d'un traitement antihypertenseur.

Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter les tâches possiblement dangereuses telles que conduire ou opérer de la machinerie.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### Hyperkaliémie :

Des médicaments, tels que le 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.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Atteinte 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<sub>max</sub> et de l'ASC trois à quatre fois plus élevées ont été observées chez des patients présentant une atteinte hépatique comparativement aux sujets sains. AURO-TELMISARTAN (telmisartan) doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Pour les tests de surveillance et de laboratoire spécifiques, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) (Cardiovasculaire, Endocrinien/métabolisme, Hépatique et Rénal) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 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 telmisartan n'a pas été examinée chez des patients présentant une 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 de telmisartan à des patients ayant récemment reçu une greffe rénale.

### Atteinte rénale

L'utilisation d'ARA – y compris de 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 (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). (Voir [2](#) [CONTRE-INDICATIONS](#) et [9](#) [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren.](#))

Le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

### • Fertilité

Aucune étude n'a été effectuée sur la fertilité chez les humains (voir [16](#) [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 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.

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.

Les études précliniques menées avec le telmisartan ne révèlent pas d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité a été démontrée.

L'administration d'ARA durant les deuxième et troisième trimestres 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 des 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.

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.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, mais des concentrations significatives de telmisartan ont été décelées dans le lait maternel de rates en lactation. Compte tenu que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et peuvent avoir des

effets néfastes 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.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (<18 ans) : L'administration d'AURO-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.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (>65 ans) : Sur le nombre total de patients ayant reçu 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.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Chez les patients recevant un traitement pour l'hypertension, l'incidence globale d'effets indésirables signalés avec le telmisartan (41,4 %) était habituellement comparable à celle déclarée avec le placebo (43,9 %) dans les essais cliniques contrôlés. L'incidence d'effets indésirables n'était pas fonction de la dose administrée et il n'y avait aucune corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients. Le profil d'innocuité de telmisartan chez les patients recevant un traitement pour la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires était semblable à celui des patients hypertendus.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Dans les essais contrôlés par placebo menés dans le cadre du programme d'homologation de l'indication pour l'hypertension, l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 2,8 % des patients ayant reçu telmisartan et chez 6,1 % des patients ayant reçu

un placebo. Les effets indésirables suivants possiblement graves ont rarement été signalés avec le telmisartan lors d'essais cliniques contrôlés : syncope et hypotension. Lors d'essais contrôlés par placebo, aucun effet indésirable grave dont la fréquence excédait 0,1% n'a été signalé par les patients ayant reçu telmisartan.

Le profil d'innocuité de 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 effets indésirables médicamenteux énumérés ci-dessous proviennent d'essais cliniques contrôlés menés auprès de patients traités pour hypertension et de rapports de pharmacovigilance post-commercialisation. Cette liste tient également compte des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement signalés dans trois essais cliniques de longue durée menés 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.

### **Tous les essais cliniques**

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

#### **Organisme en général :**

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

#### **Appareil hématologique et lymphatique :**

- Peu courants : Anémie.
- Rares : Thrombocytopénie.
- Inconnue : Éosinophilie.

#### **Appareil cardiovasculaire :**

- Courants : Œdème, palpitations.
- Peu courants : Bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension.
- Rares : Tachycardie.

**Systèmes nerveux central et périphérique :**

- Très courants : Céphalée.
- Courants : Étourdissements, insomnie.
- Peu courants : Vertige.

**Troubles oculaires :**

- Rares : Trouble visuel.

**Appareil gastro-intestinal :**

- Courants : Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, constipation, gastrite.
- Peu courants : 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 signalés 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.
- Inconnus : Réaction anaphylactique, œdème de Quincke.

**Infections et infestations :**

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

**Épreuves de laboratoire :**

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

**Appareil musculo-squelettique :**

Courants : Arthralgie, spasmes musculaires (crampes dans les jambes) ou douleur dans les extrémités (douleur aux jambes), myalgie, arthrite, arthrose.

Peu courants : Douleur dans les tendons (symptômes apparentés à la tendinite), douleur dorsale.

#### **Appareil nerveux :**

Peu courants : Syncope (évanouissement).

#### **Troubles psychiatriques :**

Courants : Anxiété, nervosité.

Peu courants : Dépression.

#### **Appareil rénal et urinaire :**

Peu courants : Atteinte rénale (y compris lésion rénale aiguë).

#### **Appareil respiratoire :**

Courants : Dyspnée.

#### **Peau et annexes cutanées :**

Courants : Troubles cutanés, tels qu'éruption cutanée.

Peu courants : Prurit.

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

Inconnus : 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.

#### **Essais contrôlés par placebo**

Chez les patients recevant un traitement pour l'hypertension, l'incidence globale des effets indésirables signalée avec telmisartan (41,4 %) était habituellement comparable à celle signalée avec le placebo (43,9 %) dans les essais cliniques contrôlés.

Les effets indésirables survenant chez  $\geq 1$  % des 1 395 patients hypertendus ayant reçu une monothérapie par telmisartan durant des essais cliniques contrôlés par placebo, peu importe le lien causal avec le médicament, sont indiqués au tableau suivant :

**Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez >1 % des patients hypertendus ayant reçu une monothérapie par telmisartan**

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

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

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

En outre, les effets indésirables suivants, sans lien causal déterminé, sont survenus chez <1 % des patients ayant pris part aux essais cliniques contrôlés 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.

**Système 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.

**Système 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.

**Système reproducteur féminin** : vaginite.

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

**Système respiratoire** : bronchospasme, épistaxis, pneumonie, bronchite.

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

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

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

**Troubles de la vision :** vision anormale.

#### **8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès de 1 041 patients ayant reçu telmisartan en monothérapie, des changements significatifs sur le plan clinique des paramètres standard des tests de laboratoire ont rarement été associés à l'administration de 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 telmisartan; l'incidence correspondante était de 0,3 % chacune pour les patients ayant reçu le placebo. Ces augmentations ont surtout été observées lorsque 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, hémocrite :**

Des changements significatifs de l'hémoglobine et de l'hémocrite ( $< 10$  g/dL et  $< 30$  %, respectivement) ont rarement été observés avec l'administration de 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 signalée 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 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 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 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 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 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 essais contrôlés par placebo, des augmentations importantes du cholestérol sérique ont été signalées chez un total de 6 patients (0,4 %) recevant le telmisartan comparativement 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 signalées comme effets indésirables chez 11 des 3 445 patients (0,3 %) dans tous les essais cliniques. Il n'y a eu aucun rapport d'hypercholestérolémie chez les patients recevant le telmisartan dans les essais contrôlés par placebo.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Depuis l'introduction du telmisartan sur le marché, les effets suivants ont été signalés : 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 l'hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, fonction hépatique anormale/trouble hépatique, troubles rénaux y compris lésion rénale aiguë, hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombocytopenie, hyponatrémie et faiblesse. La fréquence de ces effets est inconnue. Tout comme d'autres antagonistes de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (y compris des cas mortels), de prurit, d'éruptions cutanées et d'urticaire ont été signalés.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés 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 créatine phosphokinase (CPK) ont été signalés.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris le telmisartan, avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou présentant une atteinte rénale modérée à sévère (DFG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) est contre-indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Réal, et 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren.](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité prévue de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).*

L'administration concomitante de telmisartan n'a pas non plus entraîné d'interaction cliniquement significative avec l'acétaminophène, l'amlodipine, le glyburide ou l'hydrochlorothiazide.

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament possibles ou établies avec le telmisartan**

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant les concentrations sériques de potassium	Le telmisartan, composant de telmisartan, réduit 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

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
		du telmisartan sur le potassium sérique.
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 de 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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension</a> et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ). 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.	Le traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	L'inhibition double du système rénine-angiotensine 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 (Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).
Sels de lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
	<p>lithium et une toxicité ont été signalées 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 telmisartan.</p>	
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</p>	<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. 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 atteinte rénale préexistante, 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. Une surveillance de la fonction rénale au début et pendant le traitement devrait être recommandée. L'administration concomitante d'ibuprofène et de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.</p>
<p>Ramipril</p>	<p>Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC<sub>0-24</sub> et de la C<sub>max</sub> du ramipril et du ramiprilat.</p>	<p>L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.</p>

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	L'administration de telmisartan pendant 10 jours a légèrement diminué les concentrations plasmatiques minimales moyennes de warfarine.	La diminution de la concentration plasmatique minimale moyenne de warfarine n'a pas entraîné de modification du rapport international normalisé (RIN).

### 9.5 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<sub>max</sub> 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.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre AURO-TELMISARTAN et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le telmisartan est un antagoniste du récepteur AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II actif par voie orale. Grâce à l'inhibition sélective de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT<sub>1</sub>, 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 AT<sub>1</sub> et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>. On retrouve les récepteurs AT<sub>2</sub> 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 AT<sub>2</sub> par l'angiotensine II sont inconnus.

## 10.2 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 débit 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 essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès d'un total de 1 773 patients, dont 1 031 ont reçu 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 de 40 mg par jour de telmisartan, et de -13,7/-8,1 mmHg pour la dose de 80 mg par jour de telmisartan. Après l'arrêt brusque du traitement par 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 quotidienne 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 essais 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 pour le 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.

*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 à l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction additionnelle de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

Lors d'études *in vitro*, le telmisartan a déplacé la <sup>125</sup>I-angiotensine II de son site de liaison au récepteur AT1 avec une constante d'inhibiteur (Ki) 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  $3,3 \cdot 10^{-10}$  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 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.

#### Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire

Voir la section [14](#) ÉTUDES CLINIQUES.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du telmisartan (moyennes arithmétiques, CV%) chez des volontaires en santé, hommes âgés de 20 à 47 ans**

Administration	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng h/mL)	CL (mL/min)	V <sub>z</sub> / f (L)
Dose unique, 40 mg, comprimé	32,1 (44,9)	1,75 (27,9)	19,6 (36,8)	360 (61,5)	2670 (61,4)	4490 (84,9)

**Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du telmisartan (moyennes arithmétiques, CV%) chez des volontaires en santé, hommes et femmes âgés de 18 à 45 ans**

Administration	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> * (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng h/mL)	CL (mL/min)	V <sub>z</sub> / f (L)
Dose unique, 80 mg, comprimé	245 (69,4)	1,00 (0,5- 2,00)	27,29 (37,28)	1280 (91,71)	1766 (68,68)	3890 (95,49)

\*Valeur médiane

**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<sub>max</sub> 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.

**Distribution** : Le telmisartan se lie à >99,5 % à la protéine plasmatique, en particulier l'albumine et l'α1-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<sub>max</sub> 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.

**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 glycuroconjugué.

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<sup>14</sup>, 0,91 % et 0,49 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme du glycuroconjugué, respectivement. La majorité de la dose orale et intraveineuse, soit > 97 %, a été excrétée dans les fèces sous la forme de la molécule-mère.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique du telmisartan n'a pas fait l'objet d'étude chez des enfants de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre les patients âgés et ceux âgés de moins de 65 ans (voir [4 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 posologique n'est toutefois nécessaire. 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.
- **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.
- **Origine ethnique** : 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.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. Une dose initiale réduite doit être considérée chez ces

patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale** : L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C). Protéger de l'humidité.

## 12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Telmisartan

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

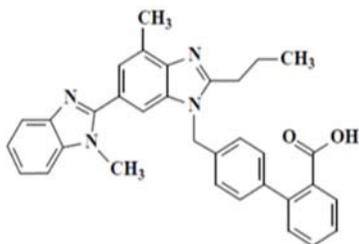
Ou

acide 4'-[[4-Méthyl-6-(1-méthyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]méthyl]-2-biphényl carboxylique.

Formule moléculaire :  $C_{33}H_{30}N_4O_2$

masse moléculaire : 514,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre. Peu soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'eau. Il se dissout dans l'hydroxyde de sodium 1M.

Polymorphisme :

Forme polymorphe du telmisartan

Point de fusion :  $269 \pm 1^\circ\text{C}$  (forme polymorphe A)

$\log P = 7,73 \pm 1,04$

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Indication 1

**Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes.**

**Tableau 6 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
502.202	Étude à répartition aléatoire à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'hypertension essentielle 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
502.203	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'hypertension essentielle 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
502.206	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'hypertension essentielle 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

\* âge médian

T = telmisartan

Résultats des études

**Tableau 7 – Résultats de l'étude 502.202 sur le traitement des adultes atteints d'hypertension essentielle légère à modérée**

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et importance statistique pour le médicament et le placebo aux posologies spécifiques			
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 l'insu.	<b><u>Tension artérielle en position couchée – Sujets retenus en début d'étude</u></b>			
	<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		

TA = tension artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

**Tableau 8 – Résultats de l'étude 502.203 sur le traitement des adultes atteints d'hypertension essentielle légère à modérée**

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et importance statistique pour le médicament et le placebo aux posologies spécifiques			
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	<b><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></b>			
	<u>Changement moyen ajusté<sup>1</sup> (ÉT) (mmHg)</u>			
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Diastolique</u> (départ = 102,4)	<u>Systolique</u> (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)****	

phase à double insu	<p>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> <p>Légende pour comparaison thérapeutique avec le placebo :</p> <p>* : <math>p &lt; 0,05</math> (test bilatéral)</p> <p>**** : <math>p &lt; 0,0001</math></p>
------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TA = tension artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

**Tableau 9 – Résultats de l'étude 502.206 sur le traitement des adultes atteints d'hypertension essentielle légère à modérée**

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et importance statistique pour le médicament et le placebo aux posologies spécifiques								
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.	<b><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></b>								
	Changements moyens ajustés <sup>1</sup> (ÉT) (mmHg)								
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Traitement</u></td> <td style="text-align: center;"><u>N</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Diastolique</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Systolique</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">(départ = 100,4)</td> <td style="text-align: center;">(départ = 153,9)</td> </tr> </table>	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Diastolique</u>	<u>Systolique</u>			(départ = 100,4)	(départ = 153,9)
	<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)****						
Telmisartan 120 mg	72	-8,8 (0,9)****	-10,0 (1,5)****						
Telmisartan 160 mg	73	-8,6 (0,9)****	-11,9 (1,5)****						
	<sup>1</sup> 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 **** : $p < 0,0001$								
	<b>Remarque :</b> L'importance de l'interaction par traitement par centre était de 0,5789 et de 0,1557 pour la tension artérielle diastolique et systolique, respectivement.								

TA = tension artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

## Indication 2

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral non mortel ou d'infarctus du myocarde non mortel chez les adultes âgés de 55 ans ou plus présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires majeurs et ne pouvant tolérer un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

**Table 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l’essai clinique TRANSCEND sur la prévention cardiovasculaire mené auprès de patients qui ne toléraient pas un IECA**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
502.373	TRANSCEND : Essai à répartition aléatoire, à double insu contrôlé par placebo mené auprès de patients âgés de $\geq 55$ ans à risque élevé d'événements cardiovasculaires qui ne tolèrent pas un IECA	Doses du traitement : telmisartan à 80 mg et placebo une fois par jour Voie d'administration : voie orale Durée du traitement : 4,75 ans	5 926	66,9	Hommes : 57 % / Femmes : 43 %

**Tableau 11 – Résumé des résultats de l'étude 502.373 sur la prévention cardiovasculaire mené auprès de patients qui ne toléraient pas un IECA**

Paramètre d'évaluation principal	Valeur associée et importance statistique pour le médicament et le placebo aux posologies spécifiques
Paramètre d'évaluation principal : Regroupement de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque congestive Paramètres d'évaluation secondaires : Trois premiers éléments du	Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de l'incidence du paramètre d'évaluation principal (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 % : 0,81-1,05, $p=0,22$ )]. Comparativement au placebo, le telmisartan a été associé à un bienfait pour les paramètres d'évaluation secondaires prédéterminés de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'AVC non mortel [0,87 (IC 95 % : 0,76-1,00, $p=0,048$ )]. Aucun signe de mortalité cardiovasculaire n'a été observé (rapport des risques instantanés 1,03, IC 95 % : 0,85-1,24).

critère primaire secondaires : Trois premiers éléments du critère primaire	
-------------------------------------------------------------------------------------	--

TA = tension artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

### Étude TRANSCEND (502.373)

Dans l'étude TRANSCEND, 5 926 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  $\geq 55$  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  $\geq 65$  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 *paramètre d'évaluation principal* 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 5-9 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 12 - Paramètres d'évaluation principal et secondaires et éléments de chaque paramètre d'évaluation pour l'analyse complète (intention de traiter) de l'étude TRANSCEND (502.373). Les résultats se rapportent au premier événement.**

RÉSULTAT	Telmisartan N=2 954 Nbre d'événements (%)	Placebo N=2 972 Nbre d'événements (%)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Paramètre d'évaluation principal*	465 (15,7 %)	504 (17,0 %)	0,92 (0,81, 1,05)	0,216

Paramètre d'évaluation secondaire**	384 (13,0 %)	440 (14,8 %)	0,87 (0,76, 1,00)	0,048
Éléments individuels des paramètres d'évaluation principal/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 paramètres 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 paramètres d'évaluation primaires ou secondaires.

## 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence orale en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique, d'AURO-TELMISARTAN en comprimés 80 mg [Test ; Aurobindo Pharma Limited, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc. (Canada)] versus MICARDIS® (Telmisartan) en comprimés 80 mg [Référence ; Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.] a été menée auprès de 48 sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 47 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Telmisartan (1 x 80 mg) A partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0→72</sub> (hr.ng/mL)	2457,3 3133,4 (66,6)	2377,8 3093,3 (67,8)	103,3	97,4-109,6

<b>Telmisartan (1 x 80 mg) A partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètres</b>	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>% Rapport des moyennes géométriques</b>	<b>intervalle de confiance à 90 %</b>
<b>ASC<sub>0→∞</sub> (hr.ng/mL)</b>	2593,6 3348,2 (70,5)	2518,8 3322,2 (70,9)	103,0	97,2-109,1
<b>C<sub>max</sub>(ng/mL)</b>	513,7 628,5 (60,1)	531,7 642,3 (60,7)	96,6	83,8-111,4
<b>T<sub>max</sub>§ (hr)</b>	1,0 (0,5-4,0)	0,8 (0,3-4,0)		
<b>T<sub>½</sub>§ (hr)</b>	16,1 (46,8)	16,6 (49,5)		

\*AURO-TELMISARTAN (Telmisartan) en Comprimés 80 mg, par Auro Pharma Inc.

† MICARDIS® (telmisartan) en comprimés 80 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd, Canada ont été achetés au Canada.

§ Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

exprimé en moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

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 2 000 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.

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.

Des érosions et des ulcères sur les muqueuses gastriques et/ou duodénales ont été observés chez des rats ayant reçu  $\geq 4$  mg/kg par voie orale ou  $\geq 2$  mg/kg par voie i.v. et chez des chiens ayant reçu  $\geq 40$  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.

Une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et une augmentation de la granularité des cellules produisant la rénine de l'appareil juxtaglomérulaire, des artéioles afférentes et des artères périlobulaires ont été observées chez des rats ayant reçu  $\geq 1$  mg/kg, et chez des chiens ayant reçu  $\geq 5$  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  $\geq 4$  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  $\geq 4$  mg/kg chez les rats et de  $\geq 5$  mg/kg chez les chiens.

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  $\geq 50$  mg/kg chez le rat et  $\geq 5$  mg/kg chez le chien.

#### **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 1 000 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.

#### **Génotoxicité :**

Le telmisartan n'était pas mutagène à la concentration de 10 à 2 500  $\mu\text{g}/\text{plaque}$  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 1 000 mg/kg. Aucune mutation directe au locus HPRT des cellules V79 n'a été provoquée aux concentrations de 10 à 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , avec ou sans activation métabolique. Aucune anomalie

chromosomique n'a été provoquée dans les lymphocytes périphériques humains *in vitro* à des concentrations de  $\leq 100$   $\mu\text{g/mL}$  sans activation métabolique et à des concentrations de  $\leq 200$   $\mu\text{g/mL}$  avec activation métabolique.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

#### **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 des portées 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  $\leq 50$  mg/kg administrées entre les 7<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> 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.

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé avec le telmisartan.

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.

#### **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

1 MICARDIS (comprimés, 40 mg et 80 mg, contrôle de présentation: 264047, monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., Date de révision : 04 Octobre 2022.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AURO-TELMISARTAN**<sup>®</sup>

#### Comprimés de telmisartan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AURO-TELMISARTAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AURO-TELMISARTAN**.

#### Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

AURO-TELMISARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous prenez AURO-TELMISARTAN, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

#### Pourquoi utilise-t-on AURO-TELMISARTAN?

- Pour traiter une tension artérielle élevée chez les adultes;
- Pour réduire le risque d'une crise de cœur non mortelle ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel chez les adultes.

#### Comment AURO-TELMISARTAN agit-il?

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

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais permet plutôt de la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre AURO-TELMISARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

#### Quels sont les ingrédients dans AURO-TELMISARTAN?

Ingrédient médicinal : Telmisartan.

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, méglumine, povidone, hydroxyde de sodium, fumarate de sodium et de stéaryle.

## **AURO-TELMISARTAN se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés : 40 mg et 80 mg.

## **N'utilisez pas AURO-TELMISARTAN dans les cas suivants :**

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AURO-TELMISARTAN, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- si vous avez une valvule cardiaque rétrécie, si vous êtes atteint de diabète, d'une maladie du foie ou des reins ou d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- si vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- si vous prenez un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskiren. L'association avec AURO-TELMISARTAN n'est pas recommandée;
- si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- si vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (médicament servant à éliminer l'eau de l'organisme qui fait en sorte que votre corps retienne le potassium);
- si vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- si vous êtes sous dialyse;
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- si un médecin vous a déjà dit que vous avez une intolérance à certains sucres.

## **Autres mises en garde**

Avant d'effectuer des tâches nécessitant de la vigilance (conduire une automobile ou opérer de la machinerie dangereuse), attendez de voir comment vous réagissez à AURO-TELMISARTAN. Des vertiges, une sensation de tête légère ou un évanouissement peuvent survenir, surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

Les produits suivants pourraient interagir avec AURO-TELMISARTAN :

- médicaments servant à abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments servant à éliminer l'eau), les produits qui contiennent de l'aliskiren ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- lithium, utilisé pour traiter les troubles de l'humeur;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure comme l'acide acétylsalicylique (aspirine), le célécoxib, le naproxène et l'ibuprofène;
- digoxine, médicament utilisé pour traiter plusieurs maladies du cœur;
- warfarine, médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang (anticoagulant).

#### **Comment utiliser AURO-TELMISARTAN?**

- Prenez AURO-TELMISARTAN conformément aux directives. Il est recommandé de prendre la dose du médicament environ à la même heure tous les jours avec ou sans nourriture, mais elle doit être prise de la même façon chaque jour.
- Ne cessez pas de prendre votre médicament sans en informer au préalable votre professionnel de la santé.
- Les comprimés AURO-TELMISARTAN doivent être pris par voie orale une fois par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide.

#### **Dose habituelle**

La dose recommandée d'AURO-TELMISARTAN est de 80 mg une fois par jour. Votre médecin peut vous prescrire une dose de 40 mg une fois par jour si vous avez une maladie du foie.

#### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AURO-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**

Si vous avez oublié de prendre votre dose dans la journée, prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AURO-TELMISARTAN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AURO-TELMISARTAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

AURO-TELMISARTAN peut entraîner des résultats anormaux aux tests de sang. Votre médecin déterminera si des tests de sang sont nécessaires et, le cas échéant, en interprétera les résultats.

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Douleur à la poitrine		√	
<b>COURANT</b>			
<b>Faible tension artérielle :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	√		
Essoufflement	√		
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Dépression :</b> humeur déprimée, perte d'intérêt pour les activités, changement de l'appétit et des habitudes de sommeil	√		

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Trouble du rein</b> : changement dans la fréquence du besoin d'uriner, nausées, vomissements, membres enflés, fatigue		√	
<b>Hausse du taux de potassium dans le sang</b> : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et malaise généralisé		√	
<b>Infections des voies urinaires (cystite)</b> : besoin fréquent d'uriner ou douleur en urinant, malaise		√	
<b>RARE</b>			
<b>Trouble du foie</b> : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Faible taux de sucre dans le sang</b> : tremblements, battements de cœur irréguliers, transpiration, faim, étourdissements (chez les patients diabétiques)		√	
<b>Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang)</b> : nausées, vomissements, crampes abdominales, agitation, confusion et hallucinations		√	
<b>Baisse des plaquettes</b> : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
<b>INCONNU</b>			

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (manifestation possiblement mortelle)			v
<b>Septicémie (empoisonnement du sang)</b> : frissons, confusion, fièvre ou température basse du corps, tremblements, battements de cœur irréguliers (manifestation possiblement mortelle)			v
<b>Rhabdomyolyse</b> : douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire ou urine brun foncé		v	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C). Protéger de l'humidité.  
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

**Pour en savoir plus sur AURO-TELMISARTAN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au fabricant, au 1-855-648-6681

Le présent dépliant a été rédigé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 2 juin 2023