

Table of Contents

MONOGRAPHIE DU PRODUIT.....	3
CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE.....	4
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	6
1 INDICATIONS.....	6
1.1 Pédiatrie.....	6
1.2 Gériatrie.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS.....	7
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES.....	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	7
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Pédiatrie.....	14
7.1.4 Gériatrie.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables médicamenteux lors des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques.....	20
8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives.....	21
8.5 Effets indésirables post-commercialisation.....	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	23

9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
9.6	Interactions médicament-herbes.....	27
9.7	Interactions médicamenteuses avec les essais en laboratoire.....	27
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE.....	27
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamique.....	27
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	32
12	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	32
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Essais cliniques par indication.....	34
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	39
15	MICROBIOLOGIE.....	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
17	MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI.....	42
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	43

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INCLUANT NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAlembic-Telmisartan

Comprimés de Telmisartan

Comprimés, 40 mg et 80 mg, Oraux

USP

Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Fabriqué par :

Alembic Pharmaceuticals Limited

Alembic Road,

Vadodara 390003,

Gujarat, Inde

Date de première autorisation :

23 juillet 2018

Importateur et distributeur canadien :

Alembic Pharmaceuticals Canada Ltd.

2680, Matheson Blvd. East, Unit 102

Mississauga, Ontario

L4W 0A5, Canada

Date de révision :

27 juillet 2023

Numéro de contrôle de la soumission: 271582

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE

2 CONTRE-INDICATIONS	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne sont pas incluses dans la liste.

TABLE DES MATIÈRES	4
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Pédiatrie.....	12
7.1.4 Gériatrie.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables médicamenteux lors des études cliniques.....	13

8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives	19
8.5 Effets indésirables post-commercialisation	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Interactions médicamenteuses graves	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	24
9.6 Interactions médicament-herbes.....	25
9.7 Interactions médicamenteuses avec les essais en laboratoire.....	25
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE	25
10.1 Mode d'action	25
10.2 Pharmacodynamique	25
10.3 Pharmacocinétique	27
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	30
12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
14 ESSAIS CLINIQUES	32
14.1 Essais cliniques par indication	32
14.2 Études comparatives de biodisponibilité.....	37
15 MICROBIOLOGIE	38
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI	40
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Traitement de l'hypertension essentielle

Alembic-Telmisartan (telmisartan) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes.

Alembic-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

Alembic-Telmisartan est indiqué pour réduire le risque d'AVC non fatal et d'infarctus du myocarde non fatal chez les adultes de 55 ans et plus présentant un risque élevé de développer des événements cardiovasculaires majeurs et qui ne peuvent pas tolérer un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Le risque élevé d'événements cardiovasculaires comprend des signes de coronaropathie, de maladie artérielle périphérique, d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou de diabète sucré avec des signes d'atteinte des organes cibles. Telmisartan a été utilisé avec d'autres traitements requis tels que d'autres antihypertenseurs (y compris les IECA), antiplaquettaires ou statines (voir les rubriques [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité d'telmisartan chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients gériatriques. Cependant, il faut reconnaître qu'une plus grande sensibilité ne peut être exclue chez certaines personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Alembic-Telmisartan (telmisartan) est contre-indiqué :

- L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) y compris telmisartan avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients diabétiques (type 1 ou type 2) ou les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 ml/min/1,73m²) est contre-indiquée. (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 \(SRA\) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène](#)).
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, [CONCENTRATIONS](#), COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie
- chez les femmes enceintes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#))
- Patients intolérants au mannitol
 - Mannitol: les comprimés d'Alembic-Telmisartan contiennent 341 mg de Mannitol par dose quotidienne maximale recommandée.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES

Mises en garde et précautions importantes

Durant la grossesse, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT₁) peut entraîner des lésions au fœtus ou même causer sa mort. En cas de grossesse, l'administration d'Alembic-Telmisartan devrait être interrompue dès que possible (voir [7.1 Populations particulières](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'effet antihypertenseur est présent dans les 2 semaines et la réduction maximale est généralement atteinte après quatre semaines. Si une réduction supplémentaire de la pression artérielle est nécessaire, un diurétique thiazidique peut être ajouté.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hypertension essentielle :

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

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais une sensibilité plus importante ne peut être exclue chez certaines personnes âgées. Des taux plasmatiques de telmisartan considérablement réduits ont été observés chez des patients sous hémodialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose initiale de 40 mg est recommandée et doit être administrée avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / biliaire / pancréatique](#)).

Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire :

La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour chez les patients de 55 ans et plus présentant un risque élevé d'événement cardiovasculaire. On ne sait pas si les doses d'telmisartan inférieures à 80 mg sont efficaces pour prévenir la morbidité cardiovasculaire. Le médicament peut être administré avec d'autres agents antihypertenseurs, sauf un IECA.

Lors de l'instauration d'un traitement par Telmisartan à cette dose, la surveillance de la pression artérielle est recommandée et, si nécessaire, l'ajustement des médicaments qui abaissent la pression artérielle peut être nécessaire.

Arrêt du médicament

En cas de stridor laryngé ou d'angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte, Alembic-Telmisartan doit être immédiatement interrompu et le patient doit être traité de manière appropriée conformément aux soins médicaux reconnus. Une surveillance attentive est également recommandée jusqu'à la disparition du gonflement.

En cas de grossesse, le traitement par Alembic-Telmisartan doit être arrêté dès que possible.

4.4 Administration

Les comprimés Alembic-Telmisartan sont pour une administration unique quotidienne par voie orale et doivent être avalés entiers avec du liquide. Alembic-Telmisartan peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Alembic-Telmisartan doit être pris à la même heure chaque jour, de préférence le matin. Cependant, si une dose est oubliée pendant la journée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Ne doublez pas les doses.

5 SURDOSAGE

Des données limitées sont disponibles en ce qui concerne le surdosage chez les humains. Les manifestations les plus importantes du surdosage étaient l'hypotension et/ou la tachycardie ; des cas de bradycardie se sont également produits. Si une hypotension symptomatique se produit, un traitement de soutien doit être instauré.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Tablette: 40 mg et 80mg telmisartan	mannitol, hydroxyde de sodium, méglumine, povidone, stéaryl fumarate de sodium, stéarate de magnésium

Alembic-Telmisartan (telmisartan) est disponible sous la forme de comprimés non enrobés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, biconvexes, contenant 40 mg ou 80 mg de telmisartan. Les comprimés sont simples d'un côté et portent l'inscription « L203 » ou « L204 » de l'autre côté pour les concentrations de 40 mg et 80 mg, respectivement.

Les comprimés Alembic-Telmisartan 40 mg sont disponibles dans des blisters individuels scellés dans des cartons contenant 100 comprimés (10 blisters de 10 comprimés chacun) ou dans des bouteilles en PEHD de 30 comprimés.

Les comprimés Alembic-Telmisartan 80 mg sont disponibles dans des blisters individuels scellés dans des cartons contenant 100 comprimés (10 blisters de 10 comprimés chacun) ou dans des bouteilles en PEHD de 30 comprimés.

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Veuillez voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES](#)

Généralités

Un cas d'angioedème rare mais fatal s'est produit chez un patient qui avait été traité pendant environ 6 mois par du telmisartan, le composant actif d'Alembic-Telmisartan. Le rapport d'autopsie

avait décrit des preuves d'œdème de la muqueuse laryngée, avec une insuffisance respiratoire et circulatoire terminale. Ceci dans le contexte d'une exposition annuelle au telmisartan d'environ 5,2 millions d'années-patients.

Dans les cas où le gonflement est limité au visage et aux lèvres, la condition disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent être utiles dans le soulagement des symptômes. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié (comprenant, sans s'y limiter, 0,3 à 0,5 ml de solution sous-cutanée d'épinéphrine à 1:1000) doit être administré rapidement (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Les patients présentant une hypersensibilité (anaphylaxie) connue ou un œdème de Quincke lié(e) aux ARA ne doivent pas être traités par Alembic-Telmisartan (voir [8.2 Effets indésirables médicamenteux lors des études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Cardiovasculaire

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Ces patients présentent un risque de diminution de la perfusion coronaire résultant d'un débit cardiaque qui est limité par une obstruction vasculaire cardiaque fixe.

Patients présentant une déplétion volumique et/ou sodique:

Chez les patients présentant une déplétion volumique due à un traitement diurétique, une restriction de sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, une hypotension symptomatique peut se produire après l'initiation du traitement par Alembic-Telmisartan. Ces conditions, en particulier la déplétion volémique et / ou sodique, doivent être corrigées avant l'administration de telmisartan. Chez ces patients, en raison de la chute potentielle de la pression artérielle, le traitement doit être initié sous une étroite surveillance médicale.

Cardiopathie ischémique

Des considérations similaires s'appliquent aux patients souffrant d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébro-vasculaire ischémique, chez qui une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident cérébro-vasculaire.

Double blocus du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des preuves que la co-administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que Alembic-Telmisartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients souffrant de

diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 ml/min/1,73m²). Par conséquent, l'utilisation d'Alembic-Telmisartan en combinaison avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, la co-administration d'ARA, y compris Alembic-Telmisartan, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Patients diabétiques :

Chez les patients diabétiques souffrant d'une coronaropathie non diagnostiquée et sous traitement antihypertenseur, le risque d'infarctus du myocarde fatal et de décès cardiovasculaire inattendu peut être accru. Chez les patients souffrant de diabète sucré, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients doivent subir une évaluation diagnostique appropriée, p.ex., tests d'effort à l'exercice, afin de détecter et de traiter une coronaropathie en conséquence avant d'initier un traitement antihypertenseur par Alembic-Telmisartan.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il doit être pris en compte que des étourdissements, une syncope ou un vertige peuvent se produire occasionnellement lors d'un traitement antihypertenseur.

Si les patients présentent ces effets indésirables, ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

Endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie :

Les médicaments, tel que le telmisartan, qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone peut provoquer une hyperkaliémie. Une surveillance du potassium sérique est recommandée chez les patients à risque. Sur la base de l'expérience avec l'utilisation de médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) peut entraîner un risque plus important d'augmentation des taux sériques de potassium.

L'utilisation d'un double blocus du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peut entraîner une augmentation des cas d'hyperkaliémie lorsqu'il est administré en traitement d'appoint chez des patients présentant une pression artérielle contrôlée.

Hépatique / biliaire / pancréatique

Insuffisance hépatique : Étant donné que la majeure partie du telmisartan est éliminée par excrétion biliaire, la clairance du telmisartan est réduite chez les patients présentant une cholostase, des troubles obstructifs biliaires ou une insuffisance hépatique. Des augmentations de trois à quatre fois de la C_{max} et de l'ASC ont été observées chez les patients présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets en bonne santé. Le Alembic-Telmisartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Pour les surveillances particulières et les examens de laboratoire, voir rubriques [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) (Cardiovasculaire, Endocrinien et 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 les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein solitaire ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le double blocus du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., l'utilisation concomitante d'un ARA et d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'aliskirène, un inhibiteur direct de la rénine) et le traitement avec des agents qui inhibent ce système ont été associés à une oligurie, une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à un décès. Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation à long terme du telmisartan chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, mais un effet similaire à celui observé avec les inhibiteurs de l'ECA doit être attendu. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut davantage augmenter le risque. L'utilisation de telmisartan doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale chez ces types de patients.

Il n'existe aucune expérience en ce qui concerne l'administration d'Alembic-Telmisartan à des patients ayant subi une greffe de rein récente.

Insuffisance rénale

L'utilisation d'ARA – y compris le telmisartan - ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 ml/min/1,73m²). (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocus du système rénine-angiotensine \(SRA\) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

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

Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes

- Fertilité

Aucune étude sur la fertilité chez les humains n'a été effectuée. (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 provoquer une morbidité et une mortalité foétales et néonatales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (AT₁) (ARA) ne sont pas recommandés pendant la grossesse et ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des preuves actuellement disponibles sur le risque lié aux ARA, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patients qui envisagent une grossesse devraient être prescrits d'autres traitements antihypertenseurs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, le traitement par des antagonistes de l'angiotensine II devrait être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un autre traitement devrait être initié.

Les études précliniques avec le telmisartan n'indiquent pas d'effet tératogène, mais ont montré une foetotoxicité.

Il est connu que l'utilisation d'ARA lors du deuxième et du troisième trimestres induise une foetotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant des antécédents d'exposition in utero aux ARA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour des signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, l'attention doit être portée sur le soutien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Une exsanguinotransfusion peut être nécessaire pour inverser l'hypotension et/ou remplacer la fonction rénale perturbée ; cependant, l'expérience limitée de ces procédures n'a pas été associée à un bénéfice clinique significatif.

On ne sait pas si le telmisartan peut être éliminé du corps par hémodialyse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque le telmisartan a été administré à des rates gravides à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour et à des lapines gravides à des doses orales allant jusqu'à 45 mg/kg/jour avec une supplémentation en solution saline. Chez les lapins, une foetotoxicité (résorptions totales) associée à une toxicité maternelle (réduction du gain de poids corporel, mortalité) a été observée à la dose la plus élevée (45 mg/kg/jour). Chez les rats, on a observé que des doses toxiques pour la mère de 50 mg/kg/jour de telmisartan (réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire) en fin de gestation et pendant la lactation ont produit des effets indésirables chez les fœtus et les nouveau-nés, y compris une viabilité réduite, un faible poids à la naissance, un retard de maturation et une diminution du gain de poids. Des niveaux significatifs de telmisartan étaient présents dans le lait des rates et dans le sang des fœtus des rates pendant la fin de la gestation.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel humain mais des niveaux significatifs ont été observés dans le lait des rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison de la possibilité qu'ils aient un effet négatif sur les nourrissons, il faut décider s'il faut arrêter l'allaitement ou le médicament, en prenant en compte l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation d'Alembic-Telmisartan est déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans en raison des données limitées sur l'efficacité et la sécurité.

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Sur le nombre total de patients recevant telmisartan dans les études cliniques, 551 (18,6%) étaient âgés de 65 à 74 ans et 130 (4,4%) avaient ≤ 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence liée à l'âge n'a été observée dans le profil des effets indésirables, mais on ne peut exclure une sensibilité plus importante chez certains patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez les patients traités pour l'hypertension, l'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan (41,4%) était généralement comparable à celle rapportée avec le placebo (43,9%) dans les essais cliniques contrôlés. L'incidence des effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients n'a été observée. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la prévention de la morbidité et mortalité cardiovasculaires était conforme à celui obtenu chez les patients hypertendus.

8.2 Effets indésirables médicamenteux lors des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un qui sont tirés d'études cliniques peuvent être avérés utiles dans la détermination et l'approximation des taux des effets indésirables médicamenteux dans le monde réel.

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

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

Le profil de sécurité de Telmisartan chez les patients traités pour une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire concordait avec celui qui avait été obtenu chez les patients hypertendus. Dans ce programme, 11% des patients traités par telmisartan ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont entraîné l'abandon du traitement étaient les étourdissements, l'hypotension et les maux de tête.

Les effets indésirables liés au médicament qui sont listés ci-dessous ont été accumulés au cours d'essais cliniques contrôlés incluant des patients traités pour une hypotension et à partir des rapports post-commercialisation. La liste prend également en compte les effets indésirables graves et les effets indésirables entraînant l'abandon du traitement qui ont été rapportés dans trois études cliniques à long terme incluant 21642 patients traités par telmisartan pour la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire sur une période maximale de six ans.

Toutes les études cliniques

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

Organisme en général :

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

Appareil hématologique et lymphatique :

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

Appareil cardiovasculaire :

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

Système nerveux central et périphérique :

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

Troubles oculaires :

Rares	Trouble visuel
-------	----------------

Appareil gastro-intestinal :

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

Troubles hépatobiliaires:

Rares:	Fonction hépatique anormale/trouble hépatique*.
--------	---

*La plupart des cas de fonction hépatique anormale/trouble hépatique rapportés avec le telmisartan dans la pharmacovigilance sont survenus

chez des patients au Japon, lesquels sont plus susceptibles de présenter ces réactions indésirables.

Appareil immunitaire

Rares	Hypersensibilité
Inconnues	Réaction anaphylactique, œdème de Quincke

Infections et infestations

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

Épreuves de laboratoire :

Peu fréquents	Élévation du taux sérique de créatinine
Rares	Élévation du taux sérique d'acide urique, augmentation des enzymes hépatiques, blood créatinine sanguine, élévation du taux sérique de créatine phosphokinase, baisse de l'hémoglobine

Troubles métaboliques et de l'alimentation

Peu fréquents	Hyperkaliémie
Rares	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Appareil musculo-squelettique

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

Appareil nerveux

Peu fréquents	Syncope (évanouissement)
---------------	--------------------------

Troubles psychiatriques:

Fréquents	Anxiété, nervosité
Peu fréquents	Dépression

Appareil rénal et urinaire

Peu fréquents	Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë).
---------------	--

Appareil respiratoire

Fréquents	Dyspnée
-----------	---------

Peau et annexes cutanées

Fréquents	Troubles dermiques, tels que éruption cutanée
Peu fréquents	Prurit
Rares	Érythème, éruption d'origine médicamenteuse, eczéma, éruption cutanée toxique
Inconnues	Urticaire

Hémoglobine:

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

Études contrôlées par placebo

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

Tableau 2 : Réactions Indésirables Rapportées Chez > 1 % Des Patients Hypertendus Traités Avec le Telmisartan en Monothérapie

Réaction indésirable par système	Total Comprimés de Telmisartan n = 1395 %	Placebo n = 583 %
Organisme en général		
Lombalgie	2,7	0,9
Douleur thoracique	1,3	1,2
Fatigue	3,2	3,3
Symptômes pseudo-grippaux	1,7	1,5
Douleur	3,5	4,3
Systèmes nerveux central et périphérique		
Étourdissements	3,6	4,6
Mal de tête	8,0	15,6
Somnolence	0,4	1,0
Appareil gastro-intestinal		
Diarrhée	2,6	1,0
Dyspepsie	1,6	1,2
Nausée	1,1	1,4
Vomissements	0,4	1,0
Appareil musculo-squelettique		
Myalgie	1,1	0,7
Appareil respiratoire		
Toux	1,6	1,7
Pharyngite	1,1	0,3
Sinusite	2,2	1,9
Infection des voies respiratoires supérieures	6,5	4,6
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques		
Anomalie spécifique à l'ECG	0,2	1,0
Palpitations	0,6	1,0

Troubles cardiovasculaires généraux		
Hypertension	1,0	1,7
Œdème périphérique	1,0	1,2

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

8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques

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

Système nerveux autonome : sudation accrue.

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

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

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

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

Fréquence et rythme cardiaques : arythmie, tachycardie.

Métabolisme et nutrition : diabète sucré, hypokaliémie.

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

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

Troubles psychiatriques : nervosité.

Troubles érythrocytaires : anémie.

Reproduction féminine : vaginite.

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

Appareil respiratoire : bronchospasme, épistaxis, pneumonie, bronchite.

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

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

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

Troubles de la vision : vision anormale.

8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

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

Créatinine, azote uréique du sang :

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

Hémoglobine, hématoците :

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

Acide urique sérique :

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

association avec l'hydrochlorothiazide. Aucun patient n'a été forcé d'abandonner le traitement en raison d'une hyperuricémie.

Épreuves de la fonction hépatique :

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

Potassium sérique :

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

Cholestérol :

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

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

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

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

cutanée et d'urticaire ont été rapportés.

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (SRA) - y compris le telmisartan - avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients souffrant de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou une insuffisance rénale modérée à sévère (TFR < 60 ml/min/1,73m²) est contre-indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Double blocus du système rénine-angiotensine \(SRA\) et Rénal](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament, Double blocus du système rénine-angiotensine \(SRA\) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments indiqués dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. ceux identifiés comme contre-indiqués).

La co-administration 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 qui augmentent les concentrations sériques du potassium	Le composant telmisartan des comprimés de telmisartan réduit la production d'aldostérone.	les diurétiques épargneurs de potassium ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés que dans les cas documentés d'hypokaliémie et en vérifiant fréquemment les concentrations sériques de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium devraient également être utilisés avec précaution. Un diurétique thiazidique concomitant peut atténuer les effets du telmisartan sur le potassium sérique.
Digoxine	Lorsque le telmisartan a été administré avec la digoxine, des augmentations moyennes de la concentration de la digoxine en pic plasmatique (49 %) et en creux plasmatique (20 %) ont été observées.	Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine et de faire les modifications posologiques appropriées lors de l'administration initiale du Alembic-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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire, Hypotension and 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
		interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine- angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	Le traitement a été associé à un incidence accrue de hypotension sévère, rénale échec et hyperkaliémie	L'inhibition double du système rénine-angiotensine avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et / ou d'une insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients. (Voir 2 ONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocus du système rénine-angiotensine).
Sels de lithium	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées durant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été signalés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan.	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	L'association antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (telmisartan) et d' AINS devraient être surveillées plus étroitement (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la dans ce cas étant donné qu'il pourrait y COX-2) peut représenter un	La pression artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées de plus près dans cette situation, car il peut parfois y avoir une augmentation substantielle de la tension artérielle Une surveillance de la fonction

Telmisartan	Effet	Commentaire clinique
	<p>risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.</p> <p>Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire.</p> <p>Chez les patients présentant une insuffisance rénale pré-existante, cette association médicamenteuse pourrait causer une insuffisance rénale aiguë.</p>	<p>rénale au début et pendant le traitement devrait être recommandée.</p> <p>L'administration concomitante d'ibuprofène et du telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.</p>
Ramipril	<p>Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC0-24 et de la Cmax du ramipril et du ramiprilat.</p>	<p>L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.</p>
Warfarine	<p>L'administration du telmisartan pendant 10 jours a légèrement diminué les concentrations plasmatiques minimales moyennes de warfarine;</p>	<p>Cette diminution de la concentration plasmatique minimale moyenne de warfarine n'a provoqué aucun changement dans le Rapport International Normalisé (RIN).</p>

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 Cmax 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-herbes

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

9.7 Interactions médicamenteuses avec les essais en laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le telmisartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II AT₁ actif par voie orale. Grâce à l'inhibition sélective de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT₁, le telmisartan bloque les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II. Le telmisartan ne présente aucune activité agoniste partielle au niveau des récepteurs AT₁ et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂. On retrouve les récepteurs AT₂ dans de nombreux tissus, mais ils n'ont pas été associés à ce jour à une homéostasie cardiovasculaire. Des études *in vitro* sur la liaison ont indiqué que le telmisartan n'avait aucune affinité pertinente pour d'autres récepteurs, et ne bloquait pas non plus la rénine plasmatique humaine.

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

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II entraîne une augmentation deux à trois fois plus élevée de rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques d'angiotensine II. Les effets prolongés de l'augmentation de la stimulation des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II sont inconnus.

10.2 Pharmacodynamique

Traitement de l'hypertension essentielle

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

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, aucun effet cliniquement

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

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés lors de 6 études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'un total de 1773 patients, dont 1031 ont reçu le telmisartan. Après l'administration de la première dose du telmisartan, une baisse de la tension artérielle a été observée, et l'effet antihypertenseur a graduellement augmenté durant le traitement qui a duré ≤ 12 semaines ; la majeure partie de cette augmentation a été observée durant le premier mois de traitement. Le début de l'activité antihypertensive se manifeste dans les 3 heures suivant l'administration d'une dose orale unique. L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose quotidienne de telmisartan persiste durant la période entière de 24 heures. L'ampleur de la diminution de la tension artérielle par rapport à la valeur initiale, après la soustraction des valeurs placebo, était en moyenne de -11,3/ -7,3 mmHg (TAS/TAD) pour la dose unique quotidienne de 40 mg du telmisartan, et de -13,7/-8,1 mmHg pour la dose unique quotidienne de 80 mg du telmisartan. Après l'arrêt brusque de l'administration du telmisartan, la tension artérielle est graduellement revenue aux valeurs initiales après quelques jours. Lors des études prolongées (non contrôlées par placebo), l'effet du telmisartan semblait se maintenir pendant ≥ 1 an.

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

L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose unique 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 études cliniques avec surveillance post-dose en clinique, aucun effet de diminution maximale excessive de la tension artérielle n'a été observé, même après la première dose, et l'incidence d'hypotension orthostatique symptomatique était très faible (0,04 %). La mesure ambulatoire de la tension artérielle a révélé un rapport creux/pic de 24 heures du telmisartan d'au moins 80 % pour la tension artérielle systolique et diastolique.

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ni l'indice de masse corporelle du patient.

Patients diabétiques : Plusieurs analyses post-hoc exploratoires ont été effectuées sur trois études cardiovasculaires (CV) (ONTARGET, TRANSCEND et PRoFESS). Dans TRANSCEND et PRoFESS, on a observé un risque accru de décès CV inattendu avec le telmisartan par rapport au placebo chez les diabétiques sans maladie coronaire (MC) précédemment diagnostiquée, mais pas chez ceux ayant des antécédents documentés de MC. Aucun tel risque accru n'a été observé dans ONTARGET pour le telmisartan contre le ramipril chez les patients diabétiques sans MC précédemment diagnostiquée.

Ces observations chez les diabétiques ayant un risque cardiovasculaire accru pourraient être liées à une MC préexistante mais asymptomatique ou silencieuse. Les diabétiques présentant une MC non diagnostiquée et donc non traitée peuvent être exposés à un risque accru lorsque la tension artérielle est trop abaissée, p.ex. lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction supplémentaire de la perfusion dans une artère coronaire déjà rétrécie.

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

Dans des bandes isolées de l'aorte de lapin, le telmisartan a exercé un puissant antagonisme de l'angiotensine II : la constante de dissociation calculée était K_B 3.3•10⁻¹⁰M.

Les résultats *in vivo* ont montré que le telmisartan était un antagoniste puissant et à longue durée d'action de la réponse fonctionnelle à l'angiotensine II administrée de manière exogène chez les rats, les lapins et les chiens après une administration par voie intraveineuse et orale. Le telmisartan a montré des effets antihypertenseurs durables (>24h) et qui dépendaient de la dose après l'administration orale unique ou répétée dans divers modèles d'hypertension expérimentale chez les rongeurs.

Réduction du risque de morbidité cardiovasculaire

Voir la [rubrique 14 ESSAIS CLINIQUES](#).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du telmisartan (moyennes arithmétiques, CV%) chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, entre : 20 et 47 ans

Administration	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC _{0-∞} (ng h/ml)	CL (ml/min)	Vz/f (L)
40 mg, dose unique, 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 géométriques, CV%) chez des volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé, entre : 18 et 45 ans

Administration	C _{max} (ng/ml)	T _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (ng h/ml)	CL (ml/min)	Vz/f (L)
80 mg, dose unique, comprimé	245 (69,4)	1,00 (0,5 - 2,00)	27,29 (37,28)	1280 (91,71)	1766 (68,68)	3890 (95,49)

* 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_{max} et ASC) à des doses ascendantes de > 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique de décroissance bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures, et ne s'accumule pas dans le plasma avec la répétition de la dose unique quotidienne.

Distribution : Le telmisartan est lié aux protéines plasmatiques à >99,5%, principalement à l'albumine et à l'acide α1 glycoprotéine. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur la gamme de concentration atteinte avec les doses thérapeutiques. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique une liaison supplémentaire aux tissus.

Lorsque le telmisartan est pris avec de la nourriture, la réduction de l'aire sous la courbe plasmatique en fonction du temps (ASC) du telmisartan varie d'environ 6% (40 mg) à environ 19% (160 mg), et la réduction de la C_{max} varie entre environ 26% (40 mg) et 56% (160 mg). Cependant, trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan soit pris avec ou sans nourriture.

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 C¹⁴, 0,91 % et 0,49 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme du glycuconjugué, 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 particulières et conditions

- **Enfants** : La pharmacocinétique du telmisartan n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique du telmisartan des geriatric n'est pas différente de celle des personnes 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 de la dose n'est toutefois nécessaire. La clairance de telmisartan est plus faible chez les femmes et elles présentent une réponse liée à la pression artérielle systolique à la concentration minimale qui est plus importante que chez les hommes.
- **Polymorphisme génétique** : Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du telmisartan.
- **Origine ethnique** : La pression artérielle des patients hypertendus de race noire (généralement une population à faible rénine) est significativement réduite par le telmisartan (par rapport au placebo), mais moins que chez les patients qui ne sont pas de race noire.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. Une dose initiale réduite devrait être considérée chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} et l'ASC du telmisartan ont diminué considérablement comparativement à celles associées aux sujets volontaires sains. Le telmisartan n'est pas éliminé durant l'hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les comprimés d'Alembic-Telmisartan sont hygroscopiques et doivent être gardés à l'abri de l'humidité. Les comprimés sont présentés en plaquettes alvéolées et en bouteilles et doivent être gardés à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F). En raison de leur propriété hygroscopique, les comprimés ne doivent pas être retirés des blisters ou des bouteilles avant d'être administrés.

12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il n'existe aucune instruction spéciale de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

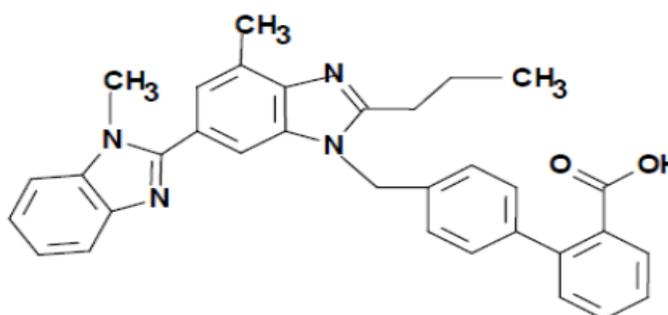
Substance médicamenteuse

Dénomination correcte: Telmisartan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₃₃H₃₀N₄O₂ , 514,63 g/mole

Formule structurelle:



Propriétés physicochimiques:

Description : Le telmisartan est un solide blanc jaunâtre à légèrement jaunâtre.

Solubilité : Il est peu soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau. Il se dissout dans de l'hydroxyde de sodium 1M.

Gamme de fusion : 261 – 263°C

Polymorphisme : Présente deux modifications polymorphiques différentes, forme A (thermodynamiquement plus stable) et la forme B, et une troisième forme pseudo-polymorphique.

Point de fusion : 269 ± 1°C (forme polymorphe A)

183 ± 1°C (forme polymorphe B).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Indication 1

Le traitement de l'hypertension légère à modérée chez les adultes

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (variation)	Sexe
502.202	Étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 40 mg, 80 mg, 120 mg (40 mg + 80 mg) une fois par jour Voie d'administration: Orale Durée du traitement: 4 semaines	207	51,8 (30 à 68)	62% d'hommes/ 38% de femmes
502.203	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg (40 mg +80 mg), 160 mg (80 mg +80 mg), une fois par jour Voie d'administration: Orale Durée du traitement : 4 semaines	274	52,3 (28 à 72)	69% d'hommes/ 31% de femmes
502.206	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée	Doses : 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg (80 mg +80 mg), une fois par jour Voie d'administration: Orale Durée du traitement: 12 semaines	440	54,1 (21 à 83)	64% d'hommes/ 36% de femmes

* âge médiane

T = telmisartan

Résultats des l'étude

Tableau 7 : Résultats de l'étude n° 502.202 dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour le médicament et le placebo à des posologies spécifiques			
Changement par rapport au départ dans la PAD en position allongée au creux (24 heures après l'administration) lors de la dernière visite à double insu.	<u>Tension artérielle en position couchée – Sujets retenus en début d'étude</u>			
	<u>Changements moyens ajustés vs valeur de départ (mmHg)</u>			
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Systolique</u>	<u>Diastolique</u>
	Placebo	43	+3,5	-1,5
	Telmisartan 40 mg	40	-10,0****	-7,9***
	Telmisartan 80 mg	41	-15,5****	-8,7***
	Telmisartan 120 mg	41	-12,5****	-9,8****
	***: p < 0,001 vs. Placebo			
	****: p < 0,0001 vs. Placebo			

BP = pression artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

Tableau 8 : Résultats de l'étude n° 502.203 dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour le médicament et le placebo à des 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 phase à double insu	<u>Analyse des sujets retenus en début d'étude – Changement, par rapport à la valeur de départ, de la tension artérielle en position couchée</u>			
	<u>Changement moyen¹ ajusté (E.T.) (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)****
¹ Based on a model with the effects of baseline blood pressure, center, treatment and treatment- by-center interaction. Legend for treatment comparison with placebo: *: p < 0,05 (two-sided test) ****: p < 0,0001				

BP = pression artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

Tableau 9 : Résultats de l'étude n° 502.206 dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les adultes

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour le médicament et le placebo à des 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.	<u>Analyse des sujets retenus en début d'étude – Changement, par rapport à la valeur de départ, de la tension artérielle en position couchée en creux plasmatique</u>			
	<u>Changements moyens¹ ajustés (E.T.) (mmHg)</u>			
	<u>Traitement</u>	<u>N</u>	<u>Diastolique</u> (départ = 100,4)	<u>Systolique</u> (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)****
	¹ Based on a model with the effects of baseline blood pressure, center, treatment and treatment-by- center interaction ****: p < 0,0001 Note: Significance of the treatment-by-center interaction was 0,5789 and 0,1557 for diastolic and systolic, respectively.			

BP = pression artérielle

TAD = tension artérielle diastolique

TAS = tension artérielle systolique

Indication 2

Réduction du risque d'AVC non fatal ou d'infarctus du myocarde non fatal chez les patients adultes âgés de 55 ans ou plus présentant un risque élevé de développer des événements cardiovasculaires majeurs et qui ne peuvent pas tolérer un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des patients pour l'essai TRANSCEND sur les issus cliniques dans le traitement de la prévention cardiovasculaire chez les patients qui ne tolèrent pas les IECA.

502.373	TRANSCEND : Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients de > 55 ans présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires et qui ne peuvent pas tolérer un IECA	Doses thérapeutiques : Telmisartan 80 mg et placebo une fois par jour Voie d'administration : Orale Durée de traitement : 4,75 ans	5926	66,9	57% hommes, 43% femmes
---------	---	---	------	------	---------------------------

Tableau 11 : Résumé des résultats de l'étude #502.373 dans le traitement de la prévention cardiovasculaire chez les patients qui ne tolèrent pas les IECA.

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour le médicament et le placebo à des posologies spécifiques
Primaire : Composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive secondaire : Trois premières composantes du critère d'évaluation primaire	Aucune différence statistiquement importante dans l'incidence du critère d'évaluation primaire composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, ou hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive) n'a été observée [15,7% dans le groupe telmisartan et 17,0% dans le groupe placebo avec un rapport des risques de 0,92 (IC à 95% de 0,81 à 1,05, p = 0,22)]. Il y avait des preuves d'un bénéfice avec le telmisartan par rapport au placebo dans le critère d'évaluation secondaire composite pré-spécifié du décès cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal et de l'AVC non fatal [0,87 (IC à 95% 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Il n'y avait aucune preuve d'un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (rapport des risques 1,03, IC à 95% 0,85 - 1,24).

BP = pression artérielle;
TAD = tension artérielle diastolique
TAS = tension artérielle systolique

Étude TRANSCEND #502.373

L'étude TRANSCEND a randomisé à double insu 5926 patients pour recevoir 80 mg de telmisartan une fois par jour ou un placebo après une période de rodage de 3 - 4 semaines sous placebo puis sous telmsartan [9]/ Les patients avaient ≥ 55 ans et présentaient un risque élevé d'événement CV tel qu'indiqué par une artère coronaire (infarctus antérieur du myocarde, angine stable ou instable, ACTP ou pontage aortocoronarien antérieur) ou une maladie artérielle périphérique (pontage antérieur d'un membre ou angioplastie, claudication, sténose artérielle), AVC ou AIT antérieur ou diabétiques à haut risque. Tous les patients présentaient une *intolérance connue aux inhibiteurs de l'ECA*. La population de patients étudiée était composée d'hommes (57%), de personnes de race blanche (62%) et 60% avaient ≥ 65 ans et ont été suivis pendant une période médiane de 56 mois. Les patients ont également reçu de l'acide acétylsalicylique (75%), des statines (56%), des bêtabloquants (59%), des inhibiteurs calciques (41%), des nitrates (34%) et des diurétiques (33%). Environ 83% et 76% des patients étaient considérés comme adhérents au médicament à 2 et 4 ans, respectivement. Le *critère d'évaluation primaire* était un composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal ou d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive. Le *critère d'évaluation secondaire* était un composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC non fatal.

Les résultats résumés dans le Tableau 12 indiquent que le telmisartan peut réduire le risque d'IM non fatal ou d'ABC non fatal mais pas de la mortalité totale ou cardiovasculaire et peut être envisagé chez les patients qui ne peuvent pas tolérer un inhibiteur de l'ECA.

Tableau 12. Critères d'évaluation primaires et secondaires composites et composantes de ces critères d'évaluation pour un ensemble d'analyse intégral (intention de traiter) Étude TRANSEND #502.373. Les issues sont pour le premier événement.

ISSUE	Telmisartan N = 2954 Nombre d'événements (%)	Placebo N = 2972 Nombre d'événements (%)	Rapport des risques (IC à 95%)	valeur-p
Critère d'évaluation primaire*	465 (15,7%)	504 (17,0%)	0,92 (0,81, 1,05)	0,216
Critère d'évaluation secondaire**	384 (13,0%)	440 (14,8%)	0,87 (0,76, 1,00)	0,048
Composantes individuelles du critère d'évaluation primaire / primaire ***				

Mortalité cardiovasculaire	227 (7,7%)	223 (7,5%)	1,03 (0,85, 1,24)	0,776
IM non fatal	114 (3,9%)	145 (4,9 %)	0,79 (0,62, 1,01)	0,057
AVC non fatal	112 (3,8%)	136 (4,6%)	0,83 (0,64, 1,06)	0,137
Hospitalisation pour une 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

*Composite de décès CV, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque

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

*** Pour les composantes individuelles des critères d'évaluation composites, tous les événements, indépendamment du fait qu'ils étaient ou non le premier événement, ont été pris en compte. Par conséquent, il y a plus que les premiers événements qui sont pris en compte pour le critère d'évaluation primaire ou secondaire composite.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée entre les comprimés Alembic-Telmisartan 80 mg (Alembic Pharmaceuticals Canada Ltd.) et les comprimés ^{Pr}MICARDIS® 80 mg [Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.] a été menée chez des sujets adultes asiatiques de sexe masculin et en bonne santé, à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité de 48 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Telmisartan (1 x 80 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapports des moyennes des moindres carrés géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	1632.17 2189.67 (74.09)	1555.80 2180.41 (77.65)	104.9	98.6 – 111.7
ASC _I (ng·h/mL)	1877.64 2489.80 (72.70)	1853.55 2484.42 (74.35)	101.8	96.9 – 107.1
C _{max} (ng/mL)	238.70 320.40 (79.63)	233.95 326.19 (82.87)	102.0	89.7 – 116.0

Tmax ³ (h)	1.13 (0.50- 6.00)	1.00 (0.33-4.00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	18.54 (38.12)	18.28 (45.87)		

¹ Comprimés Alembic-Telmisartan (telmisartan), 80 mg (Alembic Pharmaceuticals Canada Ltd.)

² Comprimés PrMICARDIS® (telmisartan), 80 mg [Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.]

³ Exprimé comme la médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimée comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

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 2000 mg/kg, la dose orale la plus élevée évaluée. La DL₅₀ i.v. chez les rats était de 150 à 200 mg/kg pour les mâles et de 200 à 250 mg/kg pour les femelles.

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 de la muqueuse gastrique et/ou duodénale ont été observés chez des rats ayant reçu ≥4 mg/kg par voie orale ou ≥2 mg/kg par voie I.V. et chez des chiens ayant reçu ≥40 mg/kg par voie orale. La plupart des lésions étaient petites, de distribution focale ou multifocale et limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Les ulcères et les 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 artérioles afférentes et des

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

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

Cancérogénicité:

Le pouvoir carcinogène du telmisartan a été évalué lors d'études de deux ans sur l'effet de l'administration dans la nourriture de doses de 10, 100 et 1000 mg/kg chez des souris et de 3, 15 et 100 mg/kg chez des rats. L'administration du médicament n'a pas influencé la période de survie dans aucune des études, et la mortalité pour cause de tumeur n'a pas augmenté. L'incidence de masses palpables et la période précédant l'apparition de ces masses n'ont pas été influencées par le traitement chez les souris ni les rats, et aucune augmentation de l'incidence globale de tumeur et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes ou de tumeurs multiples n'a été observée.

Génotoxicité

Le telmisartan n'était pas mutagène à la concentration de 10 à 2500 $\mu\text{g}/\text{plaque}$ 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 1000 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 ≤ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sans activation métabolique et à des concentrations de ≤ 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 de portée n'a été observé à des doses de telmisartan de 5 à 100 mg/kg. Aucun risque tératogène ni embryotoxique chez les rats n'a été observé à des doses de ≤ 50 mg/kg administrées entre les 7^e et 16^e jours de gestation. Cependant, à des doses toxiques, des études non cliniques ont révélé que le telmisartan pouvait avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus

élevé de résorptions tardives chez les lapines) et sur la croissance post-natale de la progéniture : poids corporel inférieur, ouverture retardée des yeux et taux de mortalité plus élevé.

Aucun effet de telmisartan n'a été observé sur la fertilité masculine et féminine.

Le telmisartan était détectable dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique des rats après des doses orales uniques de 1 mg/kg.

17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

1. ^PrMICARDIS® (comprimés de telmisartan, 40 mg et 80 mg), numéro de contrôle de la soumission 264047, Monographie du Produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. 4 octobre 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

Pr **Alembic-Telmisartan**

Comprimés de Telmisartan, USP

40 mg and 80 mg

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **Alembic-Telmisartan** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez avec votre professionnel de la santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Alembic-Telmisartan**.

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

- **Alembic-Telmisartan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Alembic-Telmisartan, arrêtez le médicament et contactez votre professionnel de la santé dès que possible.**

Dans quels cas Alembic-Telmisartan est-il utilisé ?

- Pour traiter la pression artérielle élevée chez les adultes
- Pour réduire le risque de crise cardiaque non fatale et d'AVC non fatal chez les adultes

Comment fonctionne Alembic-Telmisartan ?

Alembic-Telmisartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA parce que son ingrédient médicamenteux se termine par « **-SARTAN** ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la contrôler. Par conséquent, il est important de continuer à prendre Alembic-Telmisartan régulièrement même si vous vous sentez bien. N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans avoir parlé avec votre professionnel de la santé

Quels sont les ingrédients d'Alembic-Telmisartan ?

Ingrédients médicinaux : Telmisartan.

Ingrédients non médicinaux : Mannitol, hydroxyde de sodium, méglumine, povidone, stéaryl fumarate de sodium et stéarate de magnésium.

Alembic-Telmisartan est disponible dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 40 mg et 80 mg.

Ne pas utiliser Alembic-Telmisartan si :

- vous êtes allergique au telmisartan ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la formulation.

- vous avez déjà eu une réaction allergique avec gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler un ARA. Faites en sorte de dire à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien que cela vous est arrivé.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. La prise d'Alembic-Telmisartan pendant la grossesse peut causer des lésions et même la mort de votre bébé.
- vous allaitez. Il est possible que le Telmisartan passe dans le lait maternel.
- vous êtes allergique à certains sucres (intolérance mannitol).
- vous prenez déjà un médicament antihypertenseur qui contient de l'aliskirène et vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale.

Parlez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser Alembic-Telmisartan afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle.
- vous souffrez d'un rétrécissement d'une valve cardiaque, de diabète, d'une maladie du foie ou des reins, d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins.
- vous êtes déshydraté ou si vous souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration.
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, utilisé pour abaisser la pression artérielle. La combinaison avec Alembic-Telmisartan n'est pas recommandée.
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- vous prenez un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargneur de potassium (un type spécifique de « pilule d'eau » qui fait que votre corps conserve le potassium).
- vous suivez un régime pauvre en sel.
- vous êtes sous dialyse.
- vous avez moins de 18 ans.
- vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière (conduire une voiture ou utiliser des machines dangereuses), attendez de savoir comment vous réagissez à Alembic-Telmisartan. Des vertiges, des sensations de tête légère ou des évanouissements peuvent particulièrement se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Alembic-Telmisartan :

- Médicaments abaissant la pression artérielle, y compris les diurétiques (« pilules d'eau »), les produits contenant de l'aliskirène 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 réduire la douleur et le gonflement. Les exemples comprennent l'acide acétylsalicylique (ASA), le célécoxib, le naproxène et l'ibuprofène.
- Digoxine, pour traiter de nombreuses conditions cardiaques.
- Warfarine, utilisée pour prévenir les caillots sanguins (anticoagulant).

Comment prendre Alembic-Telmisartan :

- Prenez Alembic-Telmisartan exactement comme prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure tous les jours, avec ou sans nourriture, mais elle doit être prise de la même façon chaque jour.
- N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans avoir informé votre professionnel de la santé
- Les comprimés Alembic-Telmisartan sont pour une administration unique quotidienne par voie orale et doivent être avalés entiers avec du liquide.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'Alembic-Telmisartan est de 80 mg une fois par jour. Votre médecin pourrait vous prescrire 40 mg une fois par jour si vous souffrez d'une maladie du foie.

Surdosage:

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris trop d'Alembic-Telmisartan, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant la journée, continuez avec la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas les doses.

Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation d'Alembic-Telmisartan ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lorsque vous prenez Alembic-Telmisartan. Si vous présentez un quelconque effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- douleurs au dos ou aux jambes, crampes musculaires, douleurs articulaires, spasmes musculaires ;
- mal de tête, anxiété ;
- diarrhée, constipation, nausées, vomissements, maux d'estomac, douleurs abdominales, flatulence ;
- sécheresse buccale ;
- éruption, eczéma, éruptions cutanées ;
- somnolence, insomnie, fatigue ;
- troubles visuels ;
- infection des voies respiratoires supérieures.

Alembic-Telmisartan peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre médecin décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez avec votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Seulement si grave	Tous les cas	
Très fréquent			
Douleur thoracique		✓	
Fréquent			
Pression artérielle basse : Étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
Essoufflement	✓		
PEU FRÉQUENT			
Dépression : Humeur sombre, perte d'intérêt pour les activités, changements dans l'appétit et les habitudes de sommeil	✓		
Troubles rénaux : Changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue		✓	
Augmentation des taux de potassium dans le sang : Rythme cardiaque irrégulier, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		✓	
Infections des voies urinaires (cystite) : Miction fréquente ou douloureuse, sensation de malaise		✓	
RARE			
Maladie du foie : Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissement, perte d'appétit		✓	
Faible taux de glycémie : Tremblements, rythme cardiaque irrégulier, transpiration, faim, étourdissements (chez les patients diabétiques)		✓	
Hyponatrémie (diminution du sodium sanguin) : nausées, vomissements, crampes abdominales, agitation, confusion et hallucinations		✓	
Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE			
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer (pouvant avoir une issue fatale).			✓
Septicémie (empoisonnement sanguin) : Frissons, confusion, fièvre ou faible température corporelle, tremblements, rythme cardiaque irrégulier (y compris issue fatale).			✓
Rhabdomyolyse : Douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire ou urine brun foncé		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visiter la page web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appelez gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les comprimés Alembic-Telmisartan doivent être conservés à température ambiante (15°C à 30°C). En raison de la propriété hygroscopique des comprimés, ceux-ci doivent être retirés du blister scellé ou de la bouteille peu de temps avant leur administration. Évitez la chaleur et l'humidité excessives.

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

Si vous voulez plus d'informations au sujet d'Alembic-Telmisartan :

- Parlez avec votre professionnel de la santé
- Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>) ; ou en appelant le 1-888-620-5236.

Cette notice a été préparée par Alembic Pharmaceuticals Limited.

Fabriqué par :

Alembic Pharmaceuticals Limited
Alembic Road,
Vadodara – 390003,
Gujarat, Inde

Importateur et distributeur canadien :

Alembic Pharmaceuticals Canada Ltd.
2680, Matheson Blvd. East, Unit 102
Mississauga, Ontario
L4W 0A5, Canada

Dernière révision: 27 juillet 2023