

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU PRODUIT

TELTARTAN 80 (Telmisartan comprimés USP 80 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 80 mg de telmisartan

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

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

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (voir paragraphe 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Insuffisance hépatique : En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour (voir

paragraphe 4.4 “Mises en garde spéciales et précautions particulières d’emploi”).

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants : L’efficacité et la sécurité d’emploi de Teltartan n’ont pas été établies chez les enfants et les sujets de moins de 18 ans.

Mode d’administration :

Les comprimés de telmisartan doivent être administrés par voie orale une fois par jour avec du liquide et avec ou sans repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l’un des excipients
- 2^e et 3^e trimestre de la grossesse (voir paragraphe 4.6 ”Utilisation au cours de la grossesse et allaitement).
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère

4.4. Mises en garde & Précautions d’emploi

Grossesse

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

Insuffisance hépatique

Le Telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Teltartan ne doit pas être administré aux patients atteints de cholestase, de troubles dus à l'obstruction des voies biliaires ou d'insuffisance hépatique sévère puisque telmisartan est essentiellement éliminé par la bile. La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d’être réduite chez ces patients. Teltartan doit être administré avec précaution chez les patients atteints d’insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

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

Hypovolémie intravasculaire

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportées chez certains patients prédisposés, particulièrement lors d'associations de médicaments agissant sur ce système. Le double blocage du système RAAS (par exemple en ajoutant un IEC à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) n'est par conséquent recommandé chez les patients dont la pression artérielle est déjà contrôlée et doit être limité à des cas particuliers bien définis avec une surveillance étroite de la fonction rénale.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone :

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

Hyperaldostérone primaire

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

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique :

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

Hyperkaliémie

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

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

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

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

- le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
- l'association avec un ou plusieurs autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone et / ou des suppléments de potassium. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les inhibiteurs d'IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus), et le triméthoprime.
- les événements intercurrents, notamment la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, l'aggravation de la fonction rénale, la dégradation subite de l'état rénale (par exemple, les maladies infectieuses), la lyse cellulaire (par exemple l'ischémie aiguë d'un membre, la rhabdomyolyse, les traumatismes étendu).

Une surveillance étroite du potassium sérique chez les patients à risque est recommandée.

Sorbitol

Ce comprimé contient du sorbitol (E420). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Teltartan.

Différences ethniques :

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

Autres précautions :

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments

Digoxine

Lorsque telmisartan a été co-administré avec la digoxine, des augmentations médianes de la concentration de digoxine plasmatique maximale (49%) et de la concentration minimale (20%) ont été observées. Lors du lancement, de l'ajustement et de l'arrêt du traitement de telmisartan, surveiller les niveaux de digoxine afin de les maintenir dans la marge thérapeutique.

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

L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec

les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.

Association déconseillée

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassiques :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique dont la spironolactone, l'éplérénone, le triamterène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses d'anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée) l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, ces associations devront être administrées avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration de telmisartan et de ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de AUC₀₋₂₄ et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) :

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

Associations à prendre en compte

Autres agents antihypertenseurs:

L'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

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

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6 Grossesse et allaitement Grossesse :

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

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de telmisartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de

modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAII au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (cf Sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveaux nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement :

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

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

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets du telmisartan sur l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines. Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent toutefois prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents antihypertenseurs.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables présentés ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques menés chez des patients traités avec du telmisartan pour une hypertension chez des patients âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'évènement cardiovasculaires. La liste prend également en compte les réactions indésirables graves et celles entraînant l'arrêt évoqué dans trois études

cliniques à long terme comprenant 21642 patients traités par telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une durée pouvant aller jusqu'à six ans.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables ont été classés par fréquence, comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations

Fréquence indéterminée :	Infection des voies urinaires, notamment la cystite, Sepsis y compris l'issue fatale
Rare :	Infection des voies respiratoires supérieures telles que la pharyngite et la sinusite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare :	Anémie, thrombocytopénie
Fréquence indéterminée :	Éosinophilie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
--------------------------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Rare :	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)

Troubles psychiatriques

Rare :	L'anxiété, dépression
--------	-----------------------

Troubles nerveux

Peu fréquent :	Syncope, insomnie,
Rare :	Somnolence

Affections oculaires:

Rare :	Vision anormale
--------	-----------------

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertige

Troubles cardiaques

Fréquence indéterminée : Bradycardie

Rare : Tachycardie

Troubles vasculaires

Fréquence indéterminée : Hypotension

Rare : hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, toux

Très rare : Maladie interstitielle du poumon⁴

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements

Rare : Sécheresse de la bouche, maux d'estomac

Troubles hépatobiliaires

Rare : Anomalie de la fonction hépatique / maladie du foie

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée

Rare : Œdème de Quincke (également avec une issue fatale),
eczéma, érythème, urticaire, éruption médicamenteuse,
éruption cutanée toxique

Affections musculo- squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie

Rare : Maux de dos (par exemple sciatique),
crampe musculaires,
Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleurs tendineuses
(Tendinite comme symptômes)

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent :	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
----------------	--

Troubles généraux et conditions locales d'administration

Peu fréquent : Douleur thoracique, asthénie (faiblesse)

Rare : Syndrome grippal

Investigations

Rare : Augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'acide urique dans le sang, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine

Fréquence indéterminée : baisse du taux d'hémoglobine

Description de certains effets indésirables

Sepsis

Dans l'essai PROFESS, une incidence accrue de septicémie a été observée avec le telmisartan comparativement au placebo. L'événement peut être un hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu.

Hypotension artérielle

Cet effet indésirable a été signalé comme fréquent chez les patients ayant contrôlé la pression artérielle traités avec telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des soins normaux.

Anomalie de la fonction hépatique / maladie du foie

La plupart des cas des anomalies de la fonction hépatique / maladie du foie de l'expérience post-commercialisation sont survenus chez des patients au Japon, lesquels sont plus susceptibles de connaître ces effets indésirables.

Maladie interstitielle du poumon

Les cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été rapportés à partir de l'expérience post-commercialisation en association temporelle avec l'administration de telmisartan. Cependant, la relation de cause à effet n'a pas été établie.

4.9 Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées. Symptômes : Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés. Traitement : Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action :

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une

potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine. Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Efficacité et sécurité d'emploi :

Traitement de l'hypertension essentielle :

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue de 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours. Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation. Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétique et natriurétique du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril). En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond. Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PROFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous

telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70% versus 0,49% (RR 1,43 ; IC 95% [1,00 ; 2,06]) ; l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33%) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16%) (RR 2,07 ; IC95% [1,14 ; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($AUC_{0-\infty}$) varie d'environ 6% pour une dose de 40 mg à environ 19% pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeûn ou avec un repas.

Linéarité / Non linéarité : Cette faible diminution de l'AUC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de progression linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La C_{max} , et dans une moindre mesure, l'AUC augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution : Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5%), essentiellement à l'albumine et à l'alpha -1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Métabolisme : Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué. **Elimination :** La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité. Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé

par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins de 1% de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières

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

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

Insuffisants rénaux : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. **Insuffisants hépatiques** : Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue de près de 100%. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative. Aucun effet tératogène n'a été identifié, toutefois, les études animales ont mis en évidence un risque potentiel sur le développement postnatal de la descendance des animaux traités par le telmisartan tels qu'une diminution du poids des petits, une ouverture des yeux retardée et une mortalité plus importante. Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études in vitro et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méglumine,
Mannitol,
Cellulose microcristalline,
Poloxamère 188,
Amidon de sodium glycolate (type A),
Alcool isopropylique,
Talc purifié,
Stéarate de magnésium
povidone (K-30)

6.2 Incompatibilités

-

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage sous plaquettes (Alu/Alu)

Conditionnements :

Chaque blister Alu-Alu contient 10 comprimés, et 3 blisters sont emballés dans un carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination:

Pas d'exigences particulières.

6.7 Liste de substances toxiques :

Liste-I.

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

Strides Pharma Science limited

Bilekahalli,

Bannerghatta Road,

Bangalore-560 076, Inde.

8. Nom et adresse du Fabricant

The Madras Pharmaceuticals

No 137-B Old Mahabalipuram Road,

Karapakkam,

Chennai – 600 096. India