

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TELMISARTAN VIATRIS 40 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé blanc à blanc-cassé, oblong, biconvexe de dimensions 12 mm x 5,9 mm gravé « TN40 » sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension :
Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Prévention cardiovasculaire :
Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant:

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle :
La dose habituellement efficace est de 40 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 n'est pas contrôlée 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, tels que l'hydrochlorothiazide, avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement (voir rubrique 5.1).
Prévention cardiovasculaire :

La dose recommandée est de 80 mg par jour. On ne sait pas si les doses inférieures à 80 mg de telmisartan réduisent efficacement la morbidité cardiovasculaire.

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

Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance rénale

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

Patients souffrant d'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 rubrique 4.4). TELMISARTAN VIATRIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du telmisartan chez l'enfant et les adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés de telmisartan sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation concomitante de TELMISARTAN VIATRIS et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. A moins que le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, le telmisartan ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients. Le telmisartan 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 telmisartan à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de telmisartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie

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

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

Il a été démontré que l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et diminue la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène n'est par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si le traitement par double blocage est nécessaire, ce dernier devra être administré sous le contrôle d'un spécialiste et soumis fréquemment à une surveillance étroite de la fonction rénale, électrolytique et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

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'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie, ou plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

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

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Patients diabétiques traités avec de l'insuline ou des antidiabétiques

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

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 médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les 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, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

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

Particularités ethniques

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

Autres précautions

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

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

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

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

Associations déconseillées

+ Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique dont la 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 faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les 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, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence.

Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

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

+ Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

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

Associations à prendre en compte

+ Autres agents antihypertenseurs

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

Des études cliniques ont démontré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène est associé à la survenue plus fréquente d'effets secondaires tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë), en comparaison avec l'utilisation seule d'un médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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

+ Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du telmisartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAll 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 ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement antihypertenseur alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une f?totoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie f?tale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAll 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.

Fertilité

Dans des études précliniques, aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles.

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

Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs tels que TELMISARTAN VIATRIS.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angio-oedèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des réactions indésirables 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 réactions 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. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les réactions indésirables présentées ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications post-autorisation. La liste prend également en compte les réactions indésirables graves ainsi que les réactions indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportées dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21 642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (?1/100 à <1/10) ; peu fréquent (?1/1000 à <1/100) ; rare (?1/10 000 à <1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

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

Infections et infestations

Peu fréquent	Infection des voies urinaires incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telle que pharyngite et sinusite.
Rare	Sepsis, y compris d'évolution fatale ¹ .
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie.
Rare	Eosinophilie, thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie.
Rare	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques).
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, dépression.
Rare	Anxiété.
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Syncope.
Rare	Somnolence
Affections oculaires	
Rare	Vision anormale.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges.
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie.
Rare	Tachycardie.
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension ² , hypotension orthostatique.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux.
Très rare	Pneumopathie interstitielle ⁴
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements.
Rare	Sécheresse buccale, troubles gastriques, dysgueusie.
Affections hépatobiliaires	

Rare	Fonction hépatique anormale/atteinte hépatique ³ .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, hyperhidrose, rash.
Rare	Angio-?dème (y compris d'évolution fatale), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales (par exemple sciatique), crampes musculaires, myalgie.
Rare	Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite).
Affection du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse).
Rare	Syndrome pseudo-grippal.
Investigations	
Peu fréquent	Elévation de la créatinine sanguine.
Rare	Baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase sanguine.

1, 2, 3, 4 : pour plus d'informations, se reporter à la sous-rubrique « Description de certaines réactions indésirables ».

Description de certaines réactions indésirables

Sepsis

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

Hypotension

Rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

Fonction hépatique anormale/atteinte hépatique

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 clinique

Traitement de l'hypertension artérielle 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 diurétiques et natriurétiques 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, aténolol, énalapril, 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 IEC, 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 IEC.

Prévention cardiovasculaire :

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les événements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'événements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC 97,5 % [0,93 ; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13).

Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC 97,5 % [0,90 ; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC 95 % [0,81 ; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC₉₅ % [0,76 ; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC 95 % [0,85 ; 1,24]).

La toux et les angio-œdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des 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 ; IC 95 % [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.

Deux études randomisées et contrôlées de grande envergure (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont examiné l'utilisation combinée des IEC avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire ou de diabète de type 2 accompagné de signes de lésions des organes cibles. Pour des informations plus détaillées voir la rubrique ci-dessus « Prévention cardiovasculaire ». L'étude VA NEPHRON-D a été menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré de bénéfice significatif sur les résultats rénaux et/ou cardiovasculaires et la mortalité, alors qu'une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observée en comparaison avec la monothérapie. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également applicables aux autres IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été mise en place pour tester l'efficacité de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard avec un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire, ou des deux. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation des risques d'effets indésirables. Les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe sous aliskirène que dans le groupe sous placebo, de même, les incidents et réactions indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et troubles rénaux) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe sous aliskirène que dans le groupe sous placebo.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du telmisartan chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids ? 20 kg et ? 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de -14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et -6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg et -3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.

L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues.

Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

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. À 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 (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Biotransformation

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

Élimination

La 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 d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de deux doses de telmisartan a été évaluée comme objectif secondaire chez des patients hypertendus ($n = 57$) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination de l'état d'équilibre du telmisartan chez les enfants et les adolescents, et l'étude des différences liées à l'âge. Bien que l'étude soit d'un effectif insuffisant pour une évaluation significative de la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 12 ans, les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus chez les adultes et confirment la non-linéarité du telmisartan, particulièrement pour la C_{max} .

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.

Sujets 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 préclinique

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématokrite), 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 IEC 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 IEC et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été observé, toutefois, le telmisartan à des dosages toxiques a eu un effet sur le développement post-natal de la descendance des animaux tels qu'une diminution du poids des petits et une ouverture des yeux retardée.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, povidone (K30), méglumine, hydroxyde de sodium, mannitol (SD200) (E421).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium : 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés.
28 comprimés en conditionnement calendaire.

Flacon en PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant un dessiccant: 56, 60, 84, 90, 98, 280, 500, 1000 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE
1, RUE DE TURIN
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 219 117 4 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 219 118 0 0 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 300 165 6 5 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) en conditionnement calendaire.
- 34009 219 119 7 8 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 219 120 5 0 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 219 121 1 1 : 84 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 219 122 8 9 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 581 377 1 6 : 98 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 581 378 8 4 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 219 123 4 0 : Flacon (PEHD) de 56 comprimés.
- 34009 219 124 0 1 : Flacon (PEHD) de 60 comprimés.
- 34009 219 125 7 9 : Flacon (PEHD) de 84 comprimés.
- 34009 219 126 3 0 : Flacon (PEHD) de 90 comprimés.
- 34009 581 379 4 5 : Flacon (PEHD) de 280 comprimés.
- 34009 581 380 2 7 : Flacon (PEHD) de 500 comprimés.
- 34009 581 381 9 5 : Flacon (PEHD) de 1000 comprimés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I