

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 149,8 mg de sorbitol (E420) et 57 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

40 mg: Comprimé blanc à presque blanc de forme biconvexe ovale

4. DONNÉES 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 athérombotique 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 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 généralement 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 en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de 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

Insuffisants rénaux

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.

Insuffisants hépatiques

Tolura est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). 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).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tolura chez l'enfant et l'adolescent âgé 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 faite.

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.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (voir rubrique 6.6).

Les comprimés de Tolura ne peuvent pas être divisés, par conséquent ils ne conviennent pas aux patients nécessitant une dose de 20 mg de telmisartan pour le traitement de l'hypertension ou aux patients présentant une insuffisance rénale grave ou hémodialysés. Pour ces patients, un produit équivalent avec le même principe actif est disponible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère

L'association de Tolura à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 débiter 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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Tolura 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. Tolura 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 Tolura 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 sur l'utilisation de Tolura chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de Tolura, 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 Tolura. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Tolura.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une 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 une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une 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 n'est donc pas recommandée 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 par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients; une adaptation 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-angiotensinealdostérone 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 (ciclosporine 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).

Sorbitol

Ce médicament contient 149,8 mg de sorbitol par comprimé.

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Lactose

Les comprimés de Tolura contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 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 ethnies.

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.

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, anti-inflammatoires non stéroïdiens (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 triamtérène, 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 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'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 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.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul 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 de Tolura 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 de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} 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). (Voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale 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 nouveaux-nés et des prématurés.

Fertilité

Dans des études pré-cliniques, aucun effet de Tolura n'a été observé sur la fécondité 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 Tolura.

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 ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4% vs 43,9%) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications après la mise sur le marché. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

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

Infections et infestations

Peu fréquent: Infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite
Rare: Sepsis y compris d'évolution fatale¹

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: Troubles de la vision

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: Vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent: Bradycardie
Rare: Tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent: Hypotension², hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Dyspnée, toux

Très rare:	Pneumopathie interstitielle ⁴
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent:	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, gêne gastrique, dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Rare:	Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Prurit, hyperhidrose, rash
Rare:	Angioœdème (d'évolution fatale possible), eczéma, erythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent:	Douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie
Rare:	Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent:	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	
Peu fréquent:	Douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)
Rare:	Syndrôme pseudo-grippal
Investigations	
Peu fréquent:	Élévation du taux de créatinine sanguine
Rare:	Baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

1, 2, 3, 4: pour plus de détails, voir la sous-rubrique *Description des effets indésirables sélectionnés*

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Cet effet indésirable a été 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.

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

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

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 – voir [Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, non associés, 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, 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 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.

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 (IC97, 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 pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97, 5 % [0,90; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation 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 (IC95 % [0,81; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini 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, IC95 % [0,85; 1,24]).

La toux et les angioedèmes 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; 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.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA 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 réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de 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. 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 (>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.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 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 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 clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone (K30)
Mégлумine
Hydroxyde de sodium
Lactose monohydraté
Sorbitol (E420)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC-Alu). Une plaquette contient 7 ou 10 comprimés.

Présentations: Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/10/632/008
28 comprimés: EU/1/10/632/009
30 comprimés: EU/1/10/632/010
56 comprimés: EU/1/10/632/011
84 comprimés: EU/1/10/632/012
90 comprimés: EU/1/10/632/013
98 comprimés: EU/1/10/632/014
100 comprimés: EU/1/10/632/023

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

Date de première autorisation: 4 juin 2010
Date de dernier renouvellement: 19 mars 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 80 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 299,7 mg de sorbitol (E420) et 114 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

80 mg: Comprimé blanc à presque blanc de forme biconvexe en forme de gélule

4. DONNÉES 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 athérombotique 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 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 généralement 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 en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de 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

Insuffisants rénaux

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.

Insuffisants hépatiques

Tolura est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). 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).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tolura chez l'enfant et l'adolescent âgé 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 faite.

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.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Le telmisartan doit être conservé dans son blister scellé en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être sortis du blister juste avant l'administration (voir rubrique 6.6).

Les comprimés de Tolura ne peuvent pas être divisés, par conséquent ils ne conviennent pas aux patients nécessitant une dose de 20 mg de telmisartan pour le traitement de l'hypertension ou aux patients présentant une insuffisance rénale grave ou hémodialysés. Pour ces patients, un produit équivalent avec le même principe actif est disponible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère

L'association de Tolura à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (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 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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, Tolura 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. Tolura 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 Tolura 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 sur l'utilisation de Tolura chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de Tolura, 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 Tolura. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par Tolura.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une 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 une hypotension aiguë, une hyperazotémie, une oligurie, ou plus rarement, à une 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 n'est donc pas recommandée 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 par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients; une adaptation 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-angiotensinealdostérone 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 (ciclosporine 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).

Sorbitol

Ce médicament contient 299,7 mg de sorbitol par comprimé.

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Lactose

Les comprimés de Tolura contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 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 ethnies.

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.

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, anti-inflammatoires non stéroïdiens (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 triamtrène, 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 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'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 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.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul 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 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 Tolura 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 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 de données épidémiologiques contrôlées 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 2ème et 3ème 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). (Voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale 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 nouveaux-nés et des prématurés.

Fertilité

Dans des études pré-cliniques, aucun effet de Tolura n'a été observé sur la fécondité 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 Tolura.

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 ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4% vs 43,9%) dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des

patients traités pour de l'hypertension et des notifications après la mise sur le marché. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

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

Infections et infestations

Peu fréquent: Infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite
Rare: Sepsis y compris d'évolution fatale¹

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: Troubles de la vision

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: Vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent: Bradycardie
Rare: Tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent: Hypotension², hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Dyspnée, toux
Très rare: Pneumopathie interstitielle⁴

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements

Rare: Sécheresse buccale, gêne gastrique, dysgueusie

Affections hépatobiliaires

Rare: Anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique³

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Prurit, hyperhidrose, rash

Rare: Angioœdème (d'évolution fatale possible), eczéma, erythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: Douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie

Rare: Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent: Douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)

Rare: Syndrome pseudo-grippal

Investigations

Peu fréquent: élévation du taux de créatinine sanguine

Rare: Baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

1, 2, 3, 4: pour plus de détails, voir la sous-rubrique *Description des effets indésirables sélectionnés*

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Cet effet indésirable a été 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.

Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des 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 – voir [Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, non associés, 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, 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 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.

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) 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 (IC97, 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 pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97, 5 % [0,90; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation 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 (IC95 % [0,81; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini 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, IC95 % [0,85; 1,24]).

La toux et les angioedèmes 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; IC95% [1,14; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être dûe au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA 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 réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de 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 \geq 20 kg et \leq 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. 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 (>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 glucuronoconjugaison 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.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue jusqu'à environ 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 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 clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone (K30)
Mégлумine
Hydroxyde de sodium
Lactose monohydraté
Sorbitol (E420)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC-Alu). Une plaquette contient 7 ou 10 comprimés.

Présentations: Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/10/632/015
28 comprimés: EU/1/10/632/016
30 comprimés: EU/1/10/632/017
56 comprimés: EU/1/10/632/018
84 comprimés: EU/1/10/632/019
90 comprimés: EU/1/10/632/020
98 comprimés: EU/1/10/632/021
100 comprimés: EU/1/10/632/024

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

Date de première autorisation: 4 juin 2010
Date de dernier renouvellement: 19 mars 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

KRKA-POLSKA Sp z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 40 mg comprimés

telmisartan

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et du sorbitol (E420).

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé

14 comprimés

28 comprimés

30 comprimés

56 comprimés

84 comprimés

90 comprimés

98 comprimés

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

14 comprimés: EU/1/10/632/008
28 comprimés: EU/1/10/632/009
30 comprimés: EU/1/10/632/010
56 comprimés: EU/1/10/632/011
84 comprimés: EU/1/10/632/012
90 comprimés: EU/1/10/632/013
98 comprimés: EU/1/10/632/014
100 comprimés: EU/1/10/632/023

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Tolura 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

BLISTER (OPA/Alu/PVC-Alu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 40 mg comprimés

telmisartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Plaquette de 7 comprimés:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 80 mg comprimés

telmisartan

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté et du sorbitol (E420).

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé

14 comprimés

28 comprimés

30 comprimés

56 comprimés

84 comprimés

90 comprimés

98 comprimés

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

14 comprimés: EU/1/10/632/015
28 comprimés: EU/1/10/632/016
30 comprimés: EU/1/10/632/017
56 comprimés: EU/1/10/632/018
84 comprimés: EU/1/10/632/019
90 comprimés: EU/1/10/632/020
98 comprimés: EU/1/10/632/021
100 comprimés: EU/1/10/632/024

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tolura 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

BLISTER (OPA/Alu/PVC-Alu)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tolura 80 mg comprimés

telmisartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Plaquette de 7 comprimés:

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Tolura 40 mg comprimés

telmisartan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Tolura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolura
3. Comment prendre Tolura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tolura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tolura et dans quel cas est-il utilisé

Tolura appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiotensine II est une substance produite naturellement par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle. Tolura bloque cet effet de l'angiotensine II, ce qui permet une relaxation des vaisseaux sanguins et conduit à une baisse de la pression artérielle.

Tolura est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle (pression artérielle élevée) chez les adultes. « Essentielle » signifie que la pression artérielle élevée n'a pas de cause connue.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, l'hypertension artérielle peut causer des lésions vasculaires au niveau de certains organes et peut parfois entraîner des défaillances cardiaques, une insuffisance cardiaque ou rénale, des accidents vasculaires cérébraux ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de contrôler si sa valeur est normale.

Tolura est également utilisé pour réduire les événements cardiovasculaires (par exemple les attaques cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux) chez les adultes qui sont à risque parce que l'arrivée du sang dans le cœur ou dans les jambes est diminuée ou bloquée, ou parce qu'ils ont eu un accident vasculaire cérébral ou qu'ils ont un diabète à risque élevé. Votre médecin peut vous dire si vous avez un risque élevé de présenter de tels événements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolura

Ne prenez jamais Tolura

- Si vous êtes allergique au telmisartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Tolura au début de la grossesse – voir rubrique « Grossesse »).
- Si vous avez des troubles hépatiques sévères tels une choléstase ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire) ou toute autre

- maladie sévère du foie.
- Si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Tolura.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes:

- Maladie rénale ou greffe du rein.
- Sténose de l'artère rénale (rétrécissement des vaisseaux d'un ou des deux reins).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone augmenté (rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), surtout en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel dûs à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Augmentation du taux de potassium dans le sang.
- Diabète.

Informez votre médecin avant de prendre Tolura:

- si vous prenez de la digoxine.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Tolura est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir rubrique « Grossesse »).

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez informer votre médecin que vous prenez Tolura.

Tolura peut être moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs.

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.
Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Tolura »

Enfants et adolescents

Le traitement par Tolura est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tolura

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Tolura:

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments induisant une augmentation du taux de potassium dans le sang tels que les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS

(médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique).

- Les diurétiques, en particulier s'ils sont pris à fortes doses en association avec Tolura, peuvent entraîner une perte excessive d'eau corporelle et une pression artérielle basse (hypotension).
- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques «Ne prenez jamais Tolura» et «Avertissements et précautions»)
- Digoxine.

L'effet de Tolura peut être diminué par la prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdien, par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène) ou de corticostéroïdes.

Tolura peut accentuer l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou pouvant avoir un effet hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine). De plus, l'alcool, les barbituriques, les stupéfiants ou les antidépresseurs peuvent aggraver une pression artérielle basse. Cela peut se manifester par des étourdissements au passage à la position debout. Vous devez consulter votre médecin afin de savoir s'il est nécessaire d'adapter la dose de ces autres médicaments quand vous prenez Tolura.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Tolura avant que vous soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Tolura. Tolura est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point d'allaiter. Tolura est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin vous prescrira normalement un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes ressentent des vertiges ou une fatigue lors du traitement par Tolura. Si vous ressentez des vertiges ou une fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Tolura contient du lactose et du sorbitol (E420)

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 149,8 mg de sorbitol par comprimé. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous ne preniez ou ne receviez ce médicament.

3. Comment prendre Tolura

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Tolura est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Tolura avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Tolura tous

les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Tolura est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie usuelle de Tolura pour la plupart des patients est d'un comprimé dosé à 40 mg par jour, cette posologie permettant un contrôle de la pression artérielle pendant 24 heures. Dans certains cas, votre médecin pourra toutefois vous recommander la prise d'une dose plus faible de 20 mg ou d'une dose plus importante de 80 mg. Les comprimés de Tolura ne peuvent pas être divisés, par conséquent ils ne conviennent pas aux patients nécessitant une dose de 20 mg de telmisartan. Pour ces patients, un produit équivalent avec le même principe actif est disponible. Tolura peut également être associé à des diurétiques comme l'hydrochlorothiazide, une augmentation de l'effet thérapeutique sur la pression artérielle ayant été mise en évidence en cas d'association de ces deux médicaments.

Pour la réduction des événements cardiovasculaires, la posologie usuelle de Tolura est d'un comprimé dosé à 80 mg une fois par jour. A l'initiation du traitement préventif avec Tolura 80 mg, la pression artérielle doit être fréquemment contrôlée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser 40 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Tolura que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Tolura, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Tolura

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Tolura, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate:

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants:

Sepsis* (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angioœdème), ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale.

Possibles effets indésirables de Tolura:

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10):

Pression artérielle basse (hypotension) chez les patients traités pour la réduction d'événements cardiovasculaires.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100):

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), augmentation du taux de

potassium dans le sang, difficultés à s'endormir, sensation de tristesse (dépression), malaises (syncope), vertiges, battements du coeur lents (bradycardie), pression artérielle basse (hypotension) chez les patients traités pour de l'hypertension, étourdissements au passage à la position debout (hypotension orthostatique), essoufflement, toux, douleurs abdominales, diarrhées, troubles abdominaux, ballonnements, vomissements, démangeaisons, augmentation de la transpiration, éruption d'origine médicamenteuse, douleurs dorsales, crampes musculaires, douleurs musculaires (myalgies), insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, douleurs dans la poitrine, sensation de faiblesse et augmentation du taux de créatinine dans le sang.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000):

Sepsis* (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme et qui peut entraîner le décès), augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopenie), réaction allergique sévère (réaction anaphylactique), réaction allergique (par exemple éruptions, démangeaisons, difficulté à respirer, sifflement, gonflement du visage ou diminution de la pression sanguine), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), sensation d'anxiété, somnolence, vision altérée, battements rapides du coeur (tachycardie), bouche sèche, gêne gastrique, altération du goût (dysgueusie), anomalie de la fonction du foie (les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable), gonflement rapide de la peau et des muqueuses qui peut aussi entraîner le décès (angio-oedème d'évolution fatale possible), eczéma (une atteinte de la peau), rougeurs de la peau, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse sévère, douleurs articulaires (arthralgies), douleurs dans les extrémités, douleurs aux tendons, syndrome pseudo-grippal, diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux d'acide urique, augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase dans le sang.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000):

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

* Cet événement peut être dû au hasard ou être lié à un mécanisme actuellement inconnu.

**Des cas de fibroses progressives du tissu pulmonaire ont été rapportés lors de l'administration de telmisartan. Toutefois, le lien de causalité avec le telmisartan n'est pas connu.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tolura

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine, afin de protéger les comprimés de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tolura

- La substance active est le telmisartan. Chaque comprimé contient 40 mg de telmisartan.
- Les autres composants sont la povidone, la méglumine, l'hydroxyde de sodium, la lactose monohydraté, le sorbitol (E420) et le stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 « Tolura contient du lactose et du sorbitol (E420) ».

Qu'est-ce que Tolura et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé blanc à presque blanc, de forme biconvexe et ovale.

Tolura est disponible dans des plaquettes thermoformées par boîte de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.

Tous les formats de boîte peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice: Information de l'utilisateur

Tolura 80 mg comprimés

telmisartan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Tolura et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolura
3. Comment prendre Tolura
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tolura
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tolura et dans quel cas est-il utilisé

Tolura appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiotensine II est une substance produite naturellement par le corps humain et capable de diminuer le diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle. Tolura bloque cet effet de l'angiotensine II, ce qui permet une relaxation des vaisseaux sanguins et conduit à une baisse de la pression artérielle.

Tolura est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle (pression artérielle élevée) chez les adultes. « Essentielle » signifie que la pression artérielle élevée n'a pas de cause connue.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, l'hypertension artérielle peut causer des lésions vasculaires au niveau de certains organes et peut parfois entraîner des défaillances cardiaques, une insuffisance cardiaque ou rénale, des accidents vasculaires cérébraux ou une cécité. Avant l'apparition des lésions vasculaires, on n'observe habituellement aucun symptôme de l'hypertension artérielle. C'est pourquoi il est important de mesurer régulièrement la pression artérielle afin de contrôler si sa valeur est normale.

Tolura est également utilisé pour réduire les événements cardiovasculaires (par exemple les attaques cardiaques ou les accidents vasculaires cérébraux) chez les adultes qui sont à risque parce que l'arrivée du sang dans le cœur ou dans les jambes est diminuée ou bloquée, ou parce qu'ils ont eu un accident vasculaire cérébral ou qu'ils ont un diabète à risque élevé. Votre médecin peut vous dire si vous avez un risque élevé de présenter de tels événements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tolura

Ne prenez jamais Tolura

- Si vous êtes allergique au telmisartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Tolura au début de la grossesse – voir rubrique « Grossesse »).
- Si vous avez des troubles hépatiques sévères tels une choléstase ou une obstruction biliaire (un trouble lié au drainage de la bile au niveau du foie et de la vésicule biliaire) ou toute autre

- maladie sévère du foie.
- Si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, informez-en votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Tolura.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes:

- Maladie rénale ou greffe du rein.
- Sténose de l'artère rénale (rétrécissement des vaisseaux d'un ou des deux reins).
- Maladie du foie.
- Troubles cardiaques.
- Taux d'aldostérone augmenté (rétention de sel et d'eau dans le corps accompagnée d'un déséquilibre de différents minéraux sanguins).
- Pression artérielle basse (hypotension), surtout en cas de déshydratation (perte excessive d'eau corporelle) ou de déficit en sel dûs à un traitement diurétique, un régime pauvre en sel, une diarrhée ou des vomissements.
- Augmentation du taux de potassium dans le sang.
- Diabète.

Informez votre médecin avant de prendre Tolura:

- si vous prenez de la digoxine.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Tolura est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir rubrique « Grossesse »).

En cas d'opération chirurgicale ou d'anesthésie, vous devez informer votre médecin que vous prenez Tolura.

Tolura peut être moins efficace sur la baisse de la pression artérielle chez les patients noirs.

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.
Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Tolura »

Enfants et adolescents

Le traitement par Tolura est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tolura

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de ces autres médicaments ou prendre d'autres précautions. Dans certains cas, vous pourriez devoir cesser de prendre un de ces médicaments. Cette situation s'applique tout particulièrement aux médicaments ci-dessous si vous prenez l'un d'entre eux en même temps que Tolura:

- Médicaments contenant du lithium afin de traiter certains types de dépression.
- Médicaments induisant une augmentation du taux de potassium dans le sang tels que les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les AINS

(médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène), l'héparine, les immunosuppresseurs (par exemple la ciclosporine ou le tacrolimus) et le triméthoprime (un antibiotique).

- Les diurétiques, en particulier s'ils sont pris à fortes doses en association avec Tolura, peuvent entraîner une perte excessive d'eau corporelle et une pression artérielle basse (hypotension).
- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques «Ne prenez jamais Tolura» et «Avertissements et précautions»)
- Digoxine.

L'effet de Tolura peut être diminué par la prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdien, par exemple l'aspirine ou l'ibuprofène) ou de corticostéroïdes.

Tolura peut accentuer l'effet de diminution de la pression artérielle d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou pouvant avoir un effet hypotenseur (par exemple baclofène, amifostine). De plus, l'alcool, les barbituriques, les stupéfiants ou les antidépresseurs peuvent aggraver une pression artérielle basse. Cela peut se manifester par des étourdissements au passage à la position debout. Vous devez consulter votre médecin afin de savoir s'il est nécessaire d'adapter la dose de ces autres médicaments quand vous prenez Tolura.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte (ou si vous envisagez une grossesse). Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Tolura avant que vous soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Tolura. Tolura est déconseillé au début de la grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après le troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point d'allaiter. Tolura est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin vous prescrira normalement un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes ressentent des vertiges ou une fatigue lors du traitement par Tolura. Si vous ressentez des vertiges ou une fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine.

Tolura contient du lactose et du sorbitol (E420)

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 299,7 mg de sorbitol par comprimé. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous ne preniez ou ne receviez ce médicament.

3. Comment prendre Tolura

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Tolura est d'un comprimé par jour. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre Tolura avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau ou une autre boisson non alcoolisée. Il est important de prendre Tolura tous

les jours tant que votre médecin vous le prescrira. Si vous avez l'impression que l'effet de Tolura est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie usuelle de Tolura pour la plupart des patients est d'un comprimé dosé à 40 mg par jour, cette posologie permettant un contrôle de la pression artérielle pendant 24 heures. Dans certains cas, votre médecin pourra toutefois vous recommander la prise d'une dose plus faible de 20 mg ou d'une dose plus importante de 80 mg. Les comprimés de Tolura ne peuvent pas être divisés, par conséquent ils ne conviennent pas aux patients nécessitant une dose de 20 mg de telmisartan. Pour ces patients, un produit équivalent avec le même principe actif est disponible. Tolura peut également être associé à des diurétiques comme l'hydrochlorothiazide, une augmentation de l'effet thérapeutique sur la pression artérielle ayant été mise en évidence en cas d'association de ces deux médicaments.

Pour la réduction des événements cardiovasculaires, la posologie usuelle de Tolura est d'un comprimé dosé à 80 mg une fois par jour. A l'initiation du traitement préventif avec Tolura 80 mg, la pression artérielle doit être fréquemment contrôlée.

Si votre foie ne fonctionne pas correctement, la dose usuelle ne doit pas dépasser 40 mg par jour.

Si vous avez pris plus de Tolura que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose trop importante de Tolura, prévenez votre médecin, votre pharmacien, ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Tolura

Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Tolura, n'ayez pas d'inquiétude. Prenez-le dès que possible et continuez votre traitement normalement. Si vous ne prenez pas de comprimé pendant 24 heures, prenez la dose habituelle le lendemain. **Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une surveillance médicale immédiate:

Vous devez consulter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes suivants:

Sepsis* (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme), gonflement rapide de la peau et des muqueuses (angioœdème), ces effets indésirables sont rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) mais sont extrêmement graves et les patients doivent arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement leur médecin. Si ces effets ne sont pas traités, l'évolution peut être fatale.

Possibles effets indésirables de Tolura:

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10):

Pression artérielle basse (hypotension) chez les patients traités pour la réduction d'événements cardiovasculaires.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100):

Infections urinaires, infection des voies respiratoires supérieures (par exemple maux de gorge, inflammation des sinus, rhume), déficit en globules rouges (anémie), augmentation du taux de

potassium dans le sang, difficultés à s'endormir, sensation de tristesse (dépression), malaises (syncope), vertiges, battements du coeur lents (bradycardie), pression artérielle basse (hypotension) chez les patients traités pour de l'hypertension, étourdissements au passage à la position debout (hypotension orthostatique), essoufflement, toux, douleurs abdominales, diarrhées, troubles abdominaux, ballonnements, vomissements, démangeaisons, augmentation de la transpiration, éruption d'origine médicamenteuse, douleurs dorsales, crampes musculaires, douleurs musculaires (myalgies), insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë, douleurs dans la poitrine, sensation de faiblesse et augmentation du taux de créatinine dans le sang.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000):

Sepsis* (aussi appelé « empoisonnement du sang », est une infection sévère qui entraîne une réponse inflammatoire de l'ensemble de l'organisme et qui peut entraîner le décès), augmentation de certains globules blancs du sang (éosinophilie), taux de plaquettes bas (thrombocytopenie), réaction allergique sévère (réaction anaphylactique), réaction allergique (par exemple éruptions, démangeaisons, difficulté à respirer, sifflement, gonflement du visage ou diminution de la pression sanguine), taux bas de sucre dans le sang (chez les patients diabétiques), sensation d'anxiété, somnolence, vision altérée, battements rapides du coeur (tachycardie), bouche sèche, gêne gastrique, altération du goût (dysgueusie), anomalie de la fonction du foie (les patients japonais sont plus susceptibles de présenter cet effet indésirable), gonflement rapide de la peau et des muqueuses qui peut aussi entraîner le décès (angio-oedème d'évolution fatale possible), eczéma (une atteinte de la peau), rougeurs de la peau, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse sévère, douleurs articulaires (arthralgies), douleurs dans les extrémités, douleurs aux tendons, syndrome pseudo-grippal, diminution de l'hémoglobine (une protéine du sang), augmentation des taux d'acide urique, augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatine phosphokinase dans le sang.

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000):

Fibrose progressive du tissu pulmonaire (pneumopathie interstitielle)**

* Cet événement peut être dû au hasard ou être lié à un mécanisme actuellement inconnu.

**Des cas de fibroses progressives du tissu pulmonaire ont été rapportés lors de l'administration de telmisartan. Toutefois, le lien de causalité avec le telmisartan n'est pas connu.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tolura

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Vous devez conserver votre médicament dans l'emballage extérieur d'origine, afin de protéger les comprimés de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tolura

- La substance active est le telmisartan. Chaque comprimé contient 80 mg de telmisartan.
- Les autres composants sont la povidone, la méglumine, l'hydroxyde de sodium, la lactose monohydraté, le sorbitol (E420) et le stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 « Tolura contient du lactose et du sorbitol (E420) ».

Qu'est-ce que Tolura et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé blanc à presque blanc, de forme biconvexe en forme de gélule.

Tolura est disponible dans des plaquettes thermoformées par boîte de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.

Tous les formats de boîte peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.