

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAA-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Comprimés de telmisartan et d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg

Norme Maison

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II / Antagoniste du calcium

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

Date de révision:
9 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 249596

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	29
MODE D'ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	38
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	40
ESSAIS CLINIQUES	42
TOXICOLOGIE.....	46
RÉFÉRENCES.....	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	51

PrAA-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Comprimés de telmisartan et d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg

Norme Maison

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé de telmisartan et d'amlodipine 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg	alcool méthylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxyde de sodium, isomalt, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, phosphate dicalcique anhydre, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan/bésylate d'amlodipine) est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association est approprié.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas indiqué comme traitement initial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La dose de chaque médicament doit d'abord être ajustée. Si l'association à dose fixe correspond à la dose et à la posologie qui sont déterminées par cet ajustement, le traitement du patient peut alors être facilité par l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Si un ajustement de la dose est nécessaire durant le traitement d'entretien, il est préférable d'avoir recours aux deux agents séparés.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, une sensibilité supérieure chez certains patients plus âgés ne peut être négligée.

Enfants (< 18 ans) :

L'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité.

CONTRE-INDICATIONS

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan/bésylate d'amlodipine) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) recevant un traitement concomitant par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris le composant telmisartan d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE – et par médicaments à base d'aliskiren (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiovasculaires, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA), et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren**);
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie;
- chez les patients présentant une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine;
- chez les patients ayant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux ARA ou présentant un œdème de Quincke avec l'administration des ARA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**);
- chez les femmes enceintes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes**)
 - Lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions au fœtus, voire la mort de celui-ci. En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible;
- chez les femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes qui allaitent**);
- chez les patients présentant des troubles biliaires obstructifs;
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave;
- chez les patients présentant un choc, y compris un choc cardiogénique;
- chez les patients présentant une hypotension grave;
- chez les patients présentant une obstruction au niveau de la valvule de sortie du ventricule gauche (p. ex., sténose aortique de haut grade);
- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique suite à un infarctus du myocarde;
- chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance à un excipient du produit;
- chez les patients présentant le trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose
 - Mannitol : Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 85,00 mg de mannitol par dose quotidienne maximale recommandée,
 - Isomalt : Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 270,03 mg d'isomalt par dose quotidienne maximale recommandée,
 - Méglumine : Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 24,00 mg de méglumine par dose quotidienne maximale recommandée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les antagonistes du récepteur (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des problèmes graves et même la mort du fœtus s'ils sont utilisés durant la grossesse. En cas de grossesse, cesser l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Généralités

Un cas d'œdème de Quincke rare, mais mortel, est survenu chez un patient qui prenait du telmisartan, l'un des principes actifs contenus dans l'association telmisartan et amlodipine, depuis environ 6 mois. Le rapport d'autopsie révèle des signes d'œdème au niveau de la muqueuse laryngienne et d'insuffisance respiratoire et circulatoire terminale. Cette manifestation est survenue dans le contexte d'environ 5,2 millions de patients-années d'exposition annuelle au telmisartan.

Lorsqu'un stridor laryngé ou œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte survient, l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être interrompue immédiatement et le patient doit être traité de façon appropriée conformément aux soins médicaux acceptés et gardé en observation étroite jusqu'à ce que l'enflure ait disparu. Si l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, la manifestation ne nécessite généralement aucun traitement. Toutefois, l'administration d'antihistaminiques pourrait être utile pour soulager les symptômes. Si l'enflure touche la langue, la glotte ou le larynx, ce qui causera probablement une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié (incluant, mais ne se limitant pas à l'administration de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine par voie sous-cutanée dans un rapport de 1:1 000) doit être instauré rapidement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit; Telmisartan**).

Les patients présentant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) ou ayant déjà eu un œdème de Quincke suivant la prise d'ARA ne doivent pas recevoir un traitement par AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Incidence inconnue, Troubles du système immunitaire, Œdème de Quincke** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit; Telmisartan**).

Retrait du bêta-bloquant: AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'offre aucune protection contre les dangers associés au retrait soudain d'un bêta-bloquant et, par conséquent, un tel retrait doit se faire sous forme d'une réduction graduelle de la dose.

Effets cardiovasculaires

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la tension artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, de maladie cardiovasculaire ischémique ou

présentant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale, myocardiopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière devrait être portée aux patients présentant une sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale ou une myocardiopathie hypertrophique obstructive. Chez ces patients, une diminution de l'irrigation sanguine coronarienne pourrait survenir en raison d'un débit cardiaque limité par une obstruction vasculaire fixe.

Angine de poitrine instable, infarctus aigu du myocarde

Il n'existe aucune donnée corroborant l'administration de l'association telmisartan et amlodipine en présence d'angine de poitrine instable et pendant ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde. Il est arrivé en de rares occasions que des patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée et/ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès l'amorce du traitement par un antagoniste du calcium ou après une augmentation de la dose. On n'a pas élucidé le mécanisme sous-jacent de cet effet.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo de longue durée sur l'amlodipine menée auprès de patients présentant une insuffisance cardiaque grave (classe NYHA III ou IV), l'incidence déclarée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité par l'amlodipine que dans le groupe du placebo. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence.

L'utilisation d'inhibiteurs des canaux calciques, y compris l'amlodipine, doit se faire avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive étant donné qu'elle pourrait augmenter le risque de futurs événements cardiovasculaires et de mortalité.

Hypovolémie intravasculaire

Chez les patients présentant une déplétion du volume causée par un traitement diurétique, une restriction de l'apport en sel, la dialyse, la diarrhée et des vomissements, une hypotension symptomatique pourrait survenir suivant l'instauration du traitement. Ces états doivent être rectifiés avant l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE.

Œdème périphérique

L'œdème périphérique est reconnu comme étant un effet secondaire fonction de la dose de l'amlodipine. Dans une étude clinique à plan factoriel, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de huit semaines, l'incidence d'œdème était généralement moins élevée chez les patients ayant reçu l'association de telmisartan et d'amlodipine comparativement aux patients traités par amlodipine seule.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il a été démontré que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le composant telmisartan de l'association telmisartan et

amlodipine, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) et/ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients.

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le composant telmisartan d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4

L'emploi de l'association telmisartan et amlodipine avec des médicaments qui entraînent une inhibition puissante de la CYP3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amlodipine et des événements indésirables graves connexes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Cette utilisation concomitante doit être évitée. Une étude observationnelle a démontré une augmentation du risque d'hospitalisation due à une lésion rénale aiguë lorsque l'amlodipine était administrée en association avec la clarithromycine chez des patients âgés (de plus de 65 ans) comparativement à son administration concomitante avec l'azithromycine (rapport des cotes pour l'amlodipine : 1,61 [IC à 95 % : 1,29-2,02]).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Puisque la majeure partie du telmisartan est éliminée par excrétion biliaire, la clairance du telmisartan sera réduite chez les patients atteints de cholostase, de troubles obstructifs des voies biliaires ou d'insuffisance hépatique, ce qui peut entraîner une augmentation de l'exposition générale. Des augmentations de la C_{max} et de l'ASC (aire sous la courbe) de trois à quatre fois plus élevées ont été observées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique comparativement aux sujets en santé.

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée à 56 heures et les valeurs de l'ASC sont plus élevées de 40 à 60% chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Le traitement par l'amlodipine doit donc être instauré à une dose située à la limite inférieure de l'intervalle posologique, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement et faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de la période d'augmentation de la dose. AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Troubles neurologiques

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les personnes devant conduire des véhicules ou faire fonctionner des machines doivent tenir compte que la prise d'antihypertenseurs peut parfois occasionner des étourdissements ou de la somnolence.

Fonction rénale

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension grave et d'insuffisance rénale lorsque les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose des artères dans un seul rein fonctionnel reçoivent des produits médicaux qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et greffe rénale

Lorsqu'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'administration de l'association telmisartan et amlodipine chez des patients ayant récemment subi une greffe rénale n'a pas fait l'objet d'étude.

Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés par dialyse.

Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que ceux présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale des artères rénales dans un seul rein ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex., utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren) ou l'administration d'agents inhibant ce système ont été associées à une oligurie, une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou un décès. La fonction rénale doit être surveillée attentivement chez ces patients. Cependant, AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut être administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui inhibent le système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée.

Hyperkaliémie

Les médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, tels qu'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, peuvent causer une hyperkaliémie. On recommande de surveiller le taux sérique de potassium chez les patients à risque. D'après les données recueillies avec l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou des produits médicaux pouvant faire

augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) peut entraîner un risque accru d'une augmentation du taux sérique de potassium. Par conséquent, l'administration concomitante de telmisartan doit se faire avec prudence.

Insuffisance rénale

L'utilisation d'ARA– y compris le composant telmisartan d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE– ou d'IECA en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). (Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren).

Populations particulières

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et sous traitement antihypertenseur, le risque d'infarctus du myocarde mortel et de décès d'origine cardiovasculaire soudain peut être accru. Chez les patients atteints de diabète sucré, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée, comme par exemple subir une épreuve d'effort, afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant qu'un traitement antihypertenseur par AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE ne soit instauré.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée provenant d'études cliniques contrôlées pour l'association à dose fixe ou ses composants individuels. Aucune étude sur la toxicité reproductive n'a été menée avec l'association de telmisartan et d'amlodipine (voir **Partie II, Toxicologie, Telmisartan, Amlodipine**).

Des changements biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été signalés chez certains patients recevant des inhibiteurs des canaux calciques.

Les données cliniques sur l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité sont insuffisantes. Dans le cadre d'une étude menée chez le rat, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été observés (voir **Partie II, Toxicologie, Telmisartan, Amlodipine**).

Femmes enceintes

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Bien que les effets d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE pendant la grossesse ne soient pas connus, le traitement doit être interrompu dès que la grossesse est détectée étant donné que cette association médicamenteuse contient du telmisartan.

Telmisartan

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales s'ils

sont administrés durant la grossesse. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) n'est pas recommandée durant la grossesse et ces traitements ne devraient pas être instaurés durant la grossesse. Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant l'exposition à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données actuelles disponibles quant au risque associé aux ARA, il pourrait y avoir des risques semblables pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes doivent recevoir un autre traitement antihypertenseur au profil d'innocuité établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être interrompu immédiatement et, au besoin, un traitement différent doit être instauré.

L'administration d'ARA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (réduction de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne), et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant été exposés à un ARA dans l'utérus doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut porter une attention particulière à la tension artérielle et à la perfusion rénale. Une transfusion totale peut s'avérer nécessaire afin de maîtriser l'hypotension et/ou à titre de substitution pour les troubles de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à un bienfait clinique significatif.

Le telmisartan ne peut pas être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Les études précliniques menées avec le telmisartan ne révèlent pas d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité a été démontrée. Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque des doses orales maximales de 50 mg/kg/jour de telmisartan ont été administrées à des rates gravides, et lorsque des doses orales maximales de 45 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines gravides, en association avec une solution salée. Chez les lapines, une fœtotoxicité (résorptions totales) associée à la toxicité maternelle (diminution du gain pondéral corporel, mortalité) a été observée à la dose la plus élevée (45 mg/kg/jour). Chez les rates, des doses de telmisartan toxiques pour la mère (diminution du gain pondéral corporel et de la consommation de nourriture) de 50 mg/kg/jour dans la phase avancée de gestation et durant l'allaitement ont produit des effets indésirables chez les fœtus de rats et les rats nouveau-nés, notamment une diminution de la viabilité, un poids faible à la naissance, un retard du développement et une diminution du gain pondéral (voir **TOXICOLOGIE**, Telmisartan, Reproduction). Des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait des rates et dans le sang de fœtus de rats durant la phase avancée de gestation.

Amlodipine

Bien que l'amlodipine ne soit pas tératogène chez le rat et le lapin, certains composés de dihydropyridine se sont révélés tératogènes chez les animaux. Chez les rats, l'amlodipine a prolongé la période de gestation et la mise bas. On ne dispose d'aucune expérience clinique d'utilisation de l'amlodipine chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent

L'amlodipine est contre-indiquée pendant l'allaitement. On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, mais des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait maternel de rates (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'amlodipine est transférée dans le lait maternel et, par conséquent, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement. On estime que la proportion minimale de la dose administrée à la mère reçue par le nourrisson se situe entre 3 à 15 % et peut varier en fonction de la composition du lait maternel.

Il faut décider soit d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament en fonction de l'importance de ce médicament pour la mère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Chez les personnes âgées (>65 ans), la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui fait augmenter l'ASC (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique). Dans le cadre d'essais cliniques sur l'amlodipine, l'incidence de manifestations indésirables chez les personnes âgées était environ 6 % plus élevée comparativement aux sujets plus jeunes (<65 ans). Les manifestations indésirables comprennent : oedème, crampes musculaires et étourdissements. AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

L'augmentation de la posologie de l'amlodipine doit se faire avec prudence chez les patients âgés (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (< 18 ans)

L'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Il a été démontré que le traitement d'association est associé à un profil d'innocuité favorable, incluant un taux moins élevé d'œdème par rapport à la monothérapie par amlodipine, et ce, particulièrement lorsque l'on compare la monothérapie par amlodipine à dose complète aux traitements d'association à faible dose d'amlodipine, lesquels sont associés à une efficacité comparable, voire supérieure.

Les événements indésirables possiblement dus à la réduction de la tension artérielle (TA) (p. ex.,

hypotension, hypotension orthostatique, syncope) étaient rares pendant la période de traitement à double insu dans le cadre d'une étude à plan factoriel 4 x 4, à répartition aléatoire, à double placebo et contrôlée par placebo, y compris la période initiale de traitement d'association de première intention de 2 semaines. Aucun cas grave n'a été signalé. Presque tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée, et la majorité des patients ont poursuivi le traitement sans qu'il soit nécessaire d'instaurer un traitement pour ces événements indésirables.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à plan factoriel de 8 semaines comparant une association à dose libre de telmisartan et d'amlodipine à une monothérapie (telmisartan ou amlodipine) et à un placebo, une incidence semblable d'événements indésirables (EI) a été signalée dans tous les groupes. L'incidence la plus élevée a été signalée dans le groupe ayant reçu l'association de telmisartan à 80 mg et d'amlodipine à 5 mg (T80/A5), mais l'incidence de tous les EI était inférieure de 4 % par rapport à celle du groupe placebo, et ce, dans tous les groupes. Trois événements indésirables graves sont survenus dans le groupe traité par T80/A5, mais aucun d'entre eux n'a été associé au médicament comme tel. Ces trois événements indésirables sont survenus chez trois patients différents, soit fractures multiples, thrombose veineuse profonde et douleur thoracique (voir le **tableau 1**).

Tableau 1. Sommaire des événements indésirables par groupe de traitement dans l'étude au plan factoriel.

	T40/A5 n (%)	T40/A10 n (%)	T80/A5 n (%)	T80/A10 n (%)	T40 n (%)	T80 n (%)	A5 n (%)	A10 n (%)	Placebo n (%)
<i>Incidence pendant l'étude : Nombre traités</i>	143	129	146	142	130	135	140	129	46
Tout EI	47 (32,9)	48 (37,2)	54 (37,0)	62 (43,7)	47 (36,2)	47 (34,8)	50 (35,7)	51 (39,5)	18 (39,1)
EI graves	3 (2,1)	2 (1,6)	4 (2,7)	5 (3,5)	2 (1,5)	3 (2,2)	7 (5,0)	2 (1,6)	0 (0,0)
EI dus possiblement au médicament	19 (13,3)	16 (12,4)	17 (11,6)	27 (19,0)	11 (8,5)	7 (5,2)	12 (8,6)	22 (17,1)	6 (13,0)
Autres EI importants ¹	0 (0,0)	5 (3,9)	3 (2,1)	6 (4,2)	2 (1,5)	3 (2,2)	3 (2,1)	3 (2,3)	2 (4,3)
EI entraînant l'abandon du médicament à l'étude	0 (0,0)	5 (3,9)	4 (2,7)	6 (4,2)	2 (1,5)	4 (3,0)	3 (2,1)	3 (2,3)	2 (4,3)
EI graves ²	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mortels	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menaçant la vie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 1. Sommaire des événements indésirables par groupe de traitement dans l'étude au plan factoriel.

	T40/A5 n (%)	T40/A10 n (%)	T80/A5 n (%)	T80/A10 n (%)	T40 n (%)	T80 n (%)	A5 n (%)	A10 n (%)	Placebo n (%)
Entraînant une invalidité ou incapacité	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nécessitant l'hospitalisation	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

¹ Anomalies marquées aux épreuves de laboratoire ou EI entraînant une intervention, autres que ceux considérés graves

² Un patient peut être inclus au calcul de plus d'un critère de gravité

T = telmisartan à 40 ou 80 mg; A = amlodipine à 5 ou 10 mg.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à plan factoriel de 8 semaines comparant une association à dose libre de telmisartan (telmisartan à 40 ou 80 mg) et d'amlodipine (amlodipine à 5 ou 10 mg) à une monothérapie (telmisartan ou amlodipine) et à un placebo, une incidence semblable d'événements indésirables (EI) a été signalée dans tous les groupes. Dans l'ensemble, l'EI signalé le plus fréquemment était l'œdème périphérique, lequel a été signalé par un pourcentage plus élevé de patients des groupes de traitement comprenant l'amlodipine à 10 mg comparativement aux autres groupes. L'incidence la moins élevée d'œdème périphérique a été signalée dans les groupes du traitement d'association avec amlodipine à 10 mg (T40/A10 : 6,2 %; T80/A10 : 11,3 %) par rapport au groupe de monothérapie par amlodipine à 10 mg (17,8 %). L'incidence de certains EI courants était supérieure dans certains groupes de traitement d'association comparativement aux groupes recevant la monothérapie par l'agent respectif, mais il n'y avait aucune tendance uniforme (voir le **Tableau 2**). Outre ces événements (c.-à-d. œdème périphérique, céphalée et fatigue), tous les EI associés au médicament ont été signalés par < 1 % des patients de tout groupe de traitement

Les données additionnelles portant sur l'innocuité à long terme proviennent d'une étude ouverte limitée d'une durée de 6 à 8 mois. Aucun nouveau fait relatif à l'innocuité n'a été signalé.

Tableau 2. Événements indésirables dont l'incidence est ≥ 2 % par rapport à celle signalée dans le groupe de patients ayant reçu le placebo (n = 46) dans le cadre de l'étude au plan factoriel

Système, appareil ou organe selon la classification MedDRA	T40/A5 (n = 143)	T40/A10 (n = 129)	T80/A5 (n = 146)	T80/A10 (n = 142)	T40 (n = 130)	T80 (n = 135)	A5 (n = 140)	A10 (n = 129)
Terme préconisé	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total avec tout EI	33	38	37	44	36	35	36	40
Troubles gastro-intestinaux								
Nausée	0	0	1	0	0	1	3	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Gêne thoracique / douleur thoracique	1	1	1	2	2	0	1	1
Fatigue	2	0	1	1	2	3	1	1
Œdème	0	3	1	2	0	0	1	2
Œdèmes périphériques	1	6	2	11	1	1	1	18
Infections et infestations								
Grippe	1	1	3	2	0	0	1	2
Infection des voies aériennes supérieures	1	1	2	1	1	2	1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Hypokaliémie*	0	0	0	0	0	2	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Dorsalgie	3	3	1	2	0	2	4	1
Contractures musculaires	0	1	0	2	2	0	1	1
Myalgie	0	1	0	1	0	2	2	0
Affections du système nerveux								
Sensation vertigineuse	5	2	4	1	1	1	3	0

T = telmisartan à 40 ou 80 mg

A = amlodipine à 5 ou 10 mg

* Coïncidence

Effets indésirables courants du médicament observés au cours des essais cliniques (> 1 %)

Troubles généraux: œdème périphérique

Troubles du système nerveux: étourdissements

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Affections hématologiques et du système lymphatique: anémie, éosinophilie, thrombopénie

Troubles cardiaques: bradycardie, palpitations, tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe: vertiges

Troubles oculaires: déficience visuel

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée, vomissements, nausée, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse de la bouche, flatulence, gêne abdominale

Troubles généraux : asthénie (faiblesse), douleur thoracique, fatigue, œdème, malaise, affection pseudo-grippale

Troubles hépato-biliaires : fonction hépatique anormale, trouble du foie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique

Infections et infestations : cystite, septicémie, y compris des cas mortels, infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires supérieures

Investigations : élévation des enzymes hépatiques, élévation du taux sanguin d'acide urique, diminution du taux d'hémoglobine, élévation du taux sanguin de créatinine, élévation du taux sanguin de créatinine-phosphokinase

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : hyperkaliémie, hypoglycémie (chez des patients diabétiques)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hypoglycémie (chez des patients diabétiques)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgie, douleur dans les extrémités (douleur dans les jambes), douleur dans les tendons (symptômes semblables à ceux d'une tendinite)

Troubles du système nerveux : syncope (évanouissement), somnolence, migraine, céphalée, neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements

Troubles mentaux : dépression, anxiété, insomnie

Troubles rénaux et urinaires : nycturie, insuffisance rénale, (y compris lésion rénale aiguë)

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : eczéma, érythème, éruption cutanée, prurit, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique, hyperhidrose, urticaire, oedème de Quincke

Troubles vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices

Effets indésirables de l'amlodipine observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants pourraient survenir d'après l'expérience avec la monothérapie par amlodipine, mais n'ont pas encore été observés avec ce traitement d'association à dose fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles oculaires : diplopie

Troubles gastro-intestinaux: changement quant aux selles, pancréatite, gastrite, constipation, dysphagie

Troubles généraux : douleur, prise de poids, perte de poids, frissons

Troubles hépato-biliaires : hépatite, ictère, élévation des enzymes hépatiques augmentée (indicatifs d'une cholestase)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : tuméfaction articulaire

Troubles du système nerveux : trouble extrapyramidal, hypertonie

Troubles mentaux : humeur modifiée, confusion, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : trouble de la miction, pollakiurie

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : gynécomastie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite, épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, purpura, décoloration de la peau, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, réaction de photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, oedème de Quincke accompagné de difficultés respiratoires

Troubles vasculaires : vasculite, ischémie périphérique

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit énumérés ci-dessous sont tirés de la monographie de chaque produit. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur incidence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Telmisartan

Depuis l'introduction du telmisartan sur le marché, les effets suivants ont été signalés : anxiété, étourdissements, vision trouble, vertiges, distension abdominale, douleur abdominale, haut-le-cœur, hyperhidrose, arthralgie, myalgie, spasme musculaire, dorsalgie, asthénie, douleur dans les extrémités, fatigue, douleur thoracique, élévation du taux sérique de créatinine, érythème, prurit, syncope/évanouissement, insomnie, dépression, gêne abdominale, vomissements, hypotension (y compris hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, fonction hépatique anormale / trouble hépatique, insuffisance atteinte rénale, y compris lésion rénale aiguë, hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombopénie et faiblesse. L'incidence de ces effets est inconnue. Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (mortels), de prurit, d'éruption cutanée et d'urticaire ont été signalés.

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

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

Amlodipine

D'après l'expérience post-commercialisation, un ictère et une élévation des enzymes hépatiques (indicatifs d'une cholestase ou d'une hépatite) suffisamment graves pour nécessiter l'hospitalisation dans certains cas ont été signalés avec l'utilisation de l'amlodipine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction entre les deux composants de cette association à dose fixe n'a été observée dans les études cliniques.

Aucune nouvelle étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec l'association telmisartan et amlodipine et d'autres produits médicaux.

Amlodipine

Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4.

L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou de ces médicaments. À l'instauration ou à l'interruption de l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang, et ce, particulièrement chez les patients qui présentent une atteinte rénale ou hépatique.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ce tableau ont été sélectionnés en raison soit de rapports d'interactions médicamenteuses ou d'études sur de telles interactions ou de l'ampleur et de la gravité anticipées des interactions possibles (c.-à-d. les médicaments indiqués comme étant contre-indiqués).

Tableau 3. Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Telmisartan + amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Autres agents antihypertenseurs	T	L'administration concomitante d'autres produits médicaux antihypertenseurs peut intensifier l'effet antihypertenseur de l'association telmisartan et amlodipine.	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.
Agents ayant le potentiel d'abaisser la tension artérielle	T	D'après leurs propriétés pharmacologiques, on peut s'attendre à ce que les produits médicaux suivants intensifient les effets hypotenseurs de tous les agents antihypertenseurs, y compris l'association telmisartan et amlodipine, par exemple, le baclofène, l'amifostine. De plus, la consommation d'alcool ou la prise de barbituriques, de narcotiques ou	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.

Telmisartan + amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		d'antidépresseurs pourrait aggraver l'hypotension orthostatique.	
Corticostéroïdes (par voie systémique)	T	Réduction de l'effet antihypertenseur.	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.

Légende : C = étude de cas; EC =essai clinique; T = En théorie

Tableau 4. Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant les concentrations sériques de potassium	T		Puisque le telmisartan diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne doivent être administrés que dans les cas documentés d'hypokaliémie et en vérifiant fréquemment les concentrations sériques de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium doivent également être utilisés avec précaution. Un diurétique thiazidique concomitant peut atténuer les effets du telmisartan sur le potassium sérique.
Digoxine	EC	Lorsque le telmisartan a été administré avec la digoxine, des augmentations moyennes de la concentration de la digoxine en pic plasmatique (49 %) et en creux plasmatique (20 %) ont été observées.	Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine et de faire les modifications posologiques appropriées lors de l'administration initiale d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, de l'ajustement de sa dose ou de l'interruption du traitement, afin de maintenir des concentrations plasmatiques appropriées de digoxine.
Diurétiques	Hydrochlorothiazide (EC)	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui viennent de commencer à en prendre, peuvent à	La possibilité d'une hypotension symptomatique avec l'administration de telmisartan peut être minimisée en interrompant le diurétique avant d'administrer et/ou de réduire la dose initiale de telmisartan.

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		l'occasion présenter une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement par telmisartan.	Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren	T		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou présentant une atteinte rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , <u>Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</u> .
Sels de lithium	EC	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été signalées durant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été signalés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan.	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	L'association d'antagonistes de l'angiotensine II (telmisartan) et d'AINS (y compris l'acide acétylsalicylique [AAS] et les inhibiteurs de la COX-2) peut représenter un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, cette association médicamenteuse pourrait causer une insuffisance rénale aiguë.	La tension artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle. Une surveillance de la fonction rénale au début et pendant le traitement devrait être recommandée. L'administration concomitante d'ibuprofène et de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.
Ramipril	EC	Dans une étude, l'administration concomitante de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC ₀₋₂₄ et de la C _{max} du ramipril et du ramiprilate.	L'importance clinique de cette observation n'est pas connue.

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	L'administration de telmisartan pendant 10 jours a légèrement diminué les concentrations plasmatiques minimales moyennes de warfarine; cette diminution n'a pas entraîné de changement du rapport international normalisé (RIN).	
Autre	Amlodipine (EC), acétaminophène (EC), glyburide (EC) et hydrochlorothiazide (EC)		L'administration concomitante de telmisartan et d'acétaminophène, d'amlodipine, de glyburide ou d'hydrochlorothiazide n'a pas non plus entraîné d'interaction cliniquement significative.

Légende : C = étude de cas; EC =essai clinique; T = En théorie

Tableau 5. Interactions médicament-médicament possibles ou établies

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. diltiazem, érythromycine, antifongiques azolés, quinidine, terféndine et warfarine)	EC T	L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients âgés (69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine. L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en santé (18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine.	L'utilisation concomitante doit se faire avec prudence. Une surveillance clinique et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires. Ces changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées.

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir)	T	Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.	Il faut faire preuve de prudence lorsque AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4, et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un ajustement de la posologie d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un oedème ou une enflure des membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexpliqué; de la difficulté à respirer; une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements ou des effets orthostatiques.
Clarithromycine	EC	Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), l'administration concomitante de l'amlodipine et de la clarithromycine a été associée à une augmentation du risque d'hospitalisation due à une lésion rénale aiguë.	Il faut éviter d'administrer AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs de la CYP3A4 (anticonvulsivants [p. ex., , phénobarbital, phénytoïne,], rifampicine,)	T	On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur du CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs.	L'utilisation concomitante doit se faire avec prudence. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE en concomitance avec un inducteur du CYP3A4; il peut être nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir l'efficacité du médicament. La tension artérielle doit être surveillée et un ajustement de la dose doit être envisagé pendant et après l'administration concomitante, particulièrement s'il s'agit d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>). Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.
Cimétidine, warfarine, digoxine	EC	Les études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine menées chez des volontaires en santé ont révélé que la cimétidine n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine et que l'amlodipine n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine ni la concentration sérique de la digoxine ou sa clairance rénale.	
Anti-acides	EC	Chez 24 sujets, l'administration concomitante de Maalox [®] (hydroxide de magnésium et hydroxide d'aluminium) n'a pas eu d'effet sur le devenir d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine.	

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
bêta-bloquants,	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêta-bloquants.	Lorsqu'on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, on doit surveiller attentivement les patients, car la baisse de la résistance vasculaire périphérique produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêta-bloquant.
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) chez des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC ni sur la Cmax de l'amlodipine. Lorsqu'on a administré du sildénafil (100 mg) en association avec de l'amlodipine à raison de 5 ou de 10 mg à des patients hypertendus, la baisse moyenne additionnelle de la tension artérielle en décubitus était de 8 mmHg pour la tension systolique et de 7 mmHg pour la tension diastolique.	
Atorvastatine,	EC	Chez des volontaires en santé, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et d'atorvastatine à 80 mg n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la Cmax ni le Tmax de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples d'amlodipine en association avec la simvastatine à 80 mg a entraîné une augmentation allant jusqu'à 77 % de l'exposition à la simvastatine comparativement à l'administration de simvastatine seule.	Il faut Limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
Immunosuppresseurs		L'amlodipine pourrait augmenter l'exposition générale de la ciclosporine ou du tacrolimus durant l'administration concomitante.	Il est recommandé de surveiller fréquemment les concentrations sanguines en fin de dose de la ciclosporine et du tacrolimus et d'ajuster la dose lorsqu'il est

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			approprié de le faire.
Cyclosporine	EC	À l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une greffe rénale, aucune autre étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires en santé ni chez d'autres populations. Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une greffe rénale (n=11) a révélé une hausse moyenne de 40 % de la concentration de cyclosporine en fin de dose lors de son administration concomitante avec l'amlodipine.	
Tacrolimus	C	Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.	
Inhibiteurs des cibles mécanistes de la rapamycine (mTOR)	EC T	Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A4. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A4. Utilisée en concomitance avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine pourrait accroître l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.	La prudence s'impose.
Dantrolène	T	Chez les animaux, une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie suivant l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.	En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de dantrolène et d'inhibiteurs des canaux calciques, tels que l'amlodipine, chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Légende : C = étude de cas; EC =essai clinique; T = En théorie

L'amlodipine se caractérise par un faible taux de clairance hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque

d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible, lorsqu'on l'administre en concomitance avec des médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur (p. ex., benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, théophylline).

Interactions médicament-aliment

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie d'environ 6 % (dose de 40 mg) à environ 19 % (dose de 160 mg). Trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques sont semblables peu importe si le telmisartan est pris à jeun ou avec des aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Distribution**).

L'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE en association avec la consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée étant donné que la biodisponibilité pourrait être augmentée chez certains patients et intensifier les effets de réduction de la tension artérielle.

Association à dose fixe de telmisartan et d'amlodipine:

Une étude évaluant la biodisponibilité a été menée dans le but de déterminer l'effet de la nourriture sur les paramètres pharmacocinétiques du telmisartan et de l'amlodipine administrés en association sous forme d'un comprimé à dose fixe. La biodisponibilité et les paramètres pharmacocinétiques de la teneur la plus élevée de l'association à dose fixe qui sera commercialisée (T80/A10) ont été évalués auprès de 39 sujets (20 hommes et 19 femmes) à jeun et suivant l'administration d'un repas normalisé à teneur élevée en gras et en calories à des fins de comparaison. On a observé une réduction d'environ 25 % de la concentration de telmisartan après le repas à teneur élevée en gras comparativement à la concentration à jeun. La réduction de la concentration de telmisartan était plus importante chez les femmes que les hommes. Dans les mêmes conditions, la concentration d'amlodipine était légèrement plus élevée après le repas à teneur élevée en gras. La demi-vie terminale du telmisartan et de l'amlodipine était inchangée, peu importe si le sujet était à jeun ou s'il avait consommé le repas à teneur élevée en gras. Les résultats de cette étude sont plus concluants pour l'amlodipine que pour le telmisartan étant donné que l'intervalle de confiance prédéterminé pour l'évaluation de la biodisponibilité du telmisartan a été dépassé. Par conséquent, l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques avec la prise de nourriture peut être confirmée pour l'amlodipine, mais pas pour le telmisartan.

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur du CYP3A4 peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur du CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la dose pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

Posologie recommandée et modification posologique

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être pris une fois par jour.

Si pendant le traitement d'entretien il devait être nécessaire de modifier la posologie, on conseille alors d'utiliser chaque médicament séparément.

Traitement de remplacement

Les patients qui reçoivent un traitement par telmisartan et amlodipine sous forme de comprimés séparés peuvent prendre AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, lequel contient les mêmes doses de chaque composant sous forme d'un seul comprimé à prise unique quotidienne, ce qui pourrait s'avérer plus pratique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris ceux sous hémodialyse. L'amlodipine et le telmisartan ne sont pas éliminés par dialyse.

L'ajustement de la dose d'amlodipine nécessaire chez les patients présentant une dysfonction rénale est de 5 mg une fois par jour. Au besoin, la dose peut être augmentée graduellement et avec prudence.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être administré avec prudence. La dose de telmisartan ne doit pas dépasser 40 mg une fois par jour étant donné que l'insuffisance hépatique fait augmenter la biodisponibilité (voir **Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance hépatique**).

La dose d'amlodipine n'a pas été établie chez les patients présentant une dysfonction hépatique. Lorsque l'amlodipine est administrée à ces patients, lorsque l'amlodipine est utilisée chez ces patients, il faut instaurer le traitement à la plus faible du schéma posologique et la dose doit être ajustée avec soin et graduellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, une sensibilité supérieure chez certains patients plus âgés ne peut être négligée. Au besoin, la dose doit être augmentée graduellement et avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Population pédiatrique

L'administration d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité.

Dose oubliée

Si une dose est omise, la prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

MODE D'ADMINISTRATION

Comprimé pour administration orale

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être pris avec ou sans aliments.

SURDOSAGE

Symptômes

Comprimés d'association telmisartan et amlodipine : Il n'existe aucune expérience de surdosage avec les comprimés d'association telmisartan et amlodipine. Les signes et symptômes d'un surdosage devraient correspondre à une intensification des effets pharmacologiques.

Telmisartan : Les données relatives au surdosage au telmisartan chez les humains sont limitées. Les principales manifestations d'un surdosage étaient l'hypotension et/ou la tachycardie; une bradycardie a également été observée.

Amlodipine : Un surdosage à l'amlodipine pourrait entraîner une vasodilatation périphérique excessive et possiblement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant causer jusqu'à un choc mortel peut survenir.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré.

L'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être bénéfique pour inverser les effets associés à l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Chez des volontaires en santé, il a été démontré que l'utilisation de charbon jusqu'à 2 heures au maximum après l'administration d'amlodipine à 10 mg réduit la vitesse d'absorption de l'amlodipine.

Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas éliminés avec l'hémodialyse.

En cas de surdosage médicamenteux soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison le plus près.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Telmisartan

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

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

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

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium dans la cellule de la classe des dihydropyridines (bloqueurs des canaux calciques lents ou inhibiteur calcique) et bloque le passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et dans le muscle lisse vasculaire.

L'action antihypertensive de l'amlodipine est due à un effet de relaxation direct sur le muscle lisse vasculaire, ce qui entraîne une réduction de la résistance vasculaire périphérique et de la tension artérielle. Les données expérimentales nous permettent de croire que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs spécifiques des dihydropyridines et autres récepteurs. L'amlodipine est relativement sélective, exerçant un effet plus prononcé sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur les cellules du muscle cardiaque.

Chez les patients atteints d'hypertension, une dose unique quotidienne d'amlodipine entraîne une réduction cliniquement significative de la tension artérielle en position couchée et debout tout au long de l'intervalle de 24 heures. En raison du début d'action lent de l'amlodipine, aucun cas d'hypotension aiguë n'a été observé.

Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : antagoniste de l'angiotensine II (telmisartan), associations avec dérivés des dihydropyridines (amlodipine), code ATC : C09DB04.

L'association telmisartan et amlodipine associe deux agents antihypertenseurs aux mécanismes d'action différents, soit le telmisartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et l'amlodipine, un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, dans le but de maîtriser la tension artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle.

L'association de ces substances entraîne un effet antihypertenseur additif, permettant ainsi de réduire de façon plus prononcée la tension artérielle qu'avec l'un ou l'autre des composants du produit administrés seuls.

La dose unique quotidienne de l'association telmisartan et amlodipine entraîne une réduction efficace et uniforme de la tension artérielle tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures.

Patients diabétiques : De multiples analyses d'exploration *a posteriori* ont été effectuées à partir des trois études sur les résultats cardiovasculaires (ONTARGET, TRANSCEND et PRoFESS). Dans le cadre des études TRANSCEND et PRoFESS, un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire soudain a été observé avec le telmisartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie, mais non chez ceux présentant des antécédents documentés de coronaropathie. Ce risque plus élevé n'a pas été observé dans l'étude ONTARGET avec le telmisartan par rapport au ramipril chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie.

Ces observations chez les patients diabétiques présentant un risque d'événements cardiovasculaires plus élevé pourraient être associées à une coronaropathie préexistante, mais asymptomatique ou inapparente. Les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et, par conséquent, non traitée, peuvent courir un risque accru si la tension artérielle est abaissée de façon excessive, par exemple à l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction additionnelle de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

Telmisartan

Chez des volontaires normaux, une dose de 80 mg de telmisartan a inhibé d'environ 90 % la réponse vasopressive causée par la perfusion intraveineuse d'angiotensine II, et ce, à la concentration maximale, et environ 40 % de cette inhibition a persisté pendant 24 heures. Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur le débit plasmatique rénal, la fraction de filtration ni le débit de filtration glomérulaire. Lors d'études à doses multiples menées auprès de patients hypertendus, le telmisartan n'a eu aucun effet indésirable sur la fonction rénale, tel que l'ont démontré des mesures de la créatinine sérique et de l'urée sanguine.

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés lors de six études cliniques contrôlées par placebo menées auprès d'un total de 1 773 patients, dont 1 031 ont reçu le telmisartan. Après l'administration de la première dose du telmisartan, une baisse de la tension

artérielle a été observée, et l'effet antihypertenseur a graduellement augmenté durant le traitement qui a duré un maximum de 12 semaines; la majeure partie de cette augmentation a été observée durant le premier mois de traitement. Le début de l'activité antihypertensive se manifeste dans les 3 heures suivant l'administration d'une dose orale unique. L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose unique quotidienne de telmisartan persiste durant la période entière de 24 heures.

L'ampleur de la diminution de la tension artérielle par rapport à la valeur initiale, après la soustraction des valeurs placebo, était en moyenne de -11,3/-7,3 mm Hg (TAS/TAD) pour la dose unique quotidienne de 40 mg de telmisartan, et de -13,7/-8,1 mm Hg pour la dose unique quotidienne de 80 mg de telmisartan. Après l'arrêt brusque de l'administration de telmisartan, la tension artérielle est graduellement revenue aux valeurs initiales après quelques jours. Lors des études prolongées (non contrôlées par placebo), l'effet du telmisartan semblait se maintenir pendant au moins un an.

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

L'effet antihypertenseur de l'administration d'une dose unique quotidienne de telmisartan (40-80 mg) était semblable à celui observé avec l'administration d'une dose unique quotidienne d'amlodipine (5-10 mg), d'aténolol (50-100 mg), d'énalapril (5-20 mg) et de lisinopril (10-40 mg).

Aucun changement de la fréquence cardiaque n'a été observé chez les patients ayant reçu le telmisartan durant les études contrôlées.

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

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ni l'indice de masse corporelle du patient. La tension artérielle des patients de race noire (habituellement une population au taux de rénine peu élevé) est significativement réduite par le telmisartan (comparativement au placebo), mais pas de façon plus marquée que chez les patients n'étant pas de race noire.

Amlodipine

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du débit de filtration glomérulaire et un débit plasmatique rénal efficace, et ce, sans toutefois modifier la fraction de filtration ou la protéinurie.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ni à des changements du taux plasmatique de lipides et peut être administrée aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'administration concomitante de telmisartan et d'amlodipine sous forme de traitement d'association libre ont été évalués dans deux études :

Dans le cadre d'une étude ouverte, à répartition aléatoire et à permutations menée auprès de sujets en santé, les paramètres pharmacocinétiques de l'administration répétée par voie orale de doses de 10 mg par jour d'amlodipine et de 10 mg d'amlodipine en association avec 120 mg de telmisartan par jour ont été évalués. Pour cette étude, le traitement de référence était l'amlodipine, à raison de 10 mg par jour. Une dose de 10 mg d'amlodipine ou de 10 mg d'amlodipine en association avec une monothérapie par telmisartan a été administrée pendant 9 jours. Une période de sevrage médicamenteux de 13 à 15 jours a été observée entre les deux périodes de traitement.

Les rapports moyens géométriques et les intervalles de confiance à 90 % pour l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ pour l'amlodipine avec (T) et sans telmisartan (R) étaient les suivants :

Paramètre N = 36	Rapport T/R (%)	IC à 90 %	
		limite inférieure (%)	limite supérieure (%)
$ASC_{\tau,ss}$	106	98	116
$C_{max,ss}$	106	97	114

L'intervalle de confiance pour le rapport de l' $ASC_{\tau,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 % et l'intervalle de confiance pour le rapport de la $C_{max,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 %. Selon les paramètres d'évaluation principaux, soit l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$, la bioéquivalence de l'amlodipine a été démontrée, et on a conclu qu'il n'y avait aucune interaction médicamenteuse entre l'amlodipine et le telmisartan.

Les paramètres pharmacocinétiques de doses orales répétées de 80 mg de telmisartan à l'état d'équilibre administrées seules et en association avec des doses orales répétées de 10 mg d'amlodipine ont été évalués à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, ouverte et à deux permutations. Le traitement de référence était le telmisartan, à raison de 80 mg par jour, administré seul pendant 9 jours. Le traitement à l'étude était l'administration de 80 mg par jour de telmisartan en association avec une dose de 10 mg par jour d'amlodipine pendant 9 jours additionnels. Un sevrage médicamenteux de 15 jours a été observé entre les deux périodes de l'étude.

Les rapports moyens géométriques et les intervalles de confiance à 90 % pour l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ pour le telmisartan avec (T) et sans amlodipine (R) étaient les suivants :

Paramètre	Rapport T/R	IC à 90 %
-----------	-------------	-----------

N = 36	(%)	limite inférieure (%)	limite supérieure (%)
ASC _{τ,ss}	98	89	107
C _{max,ss}	89	76	104

L'intervalle de confiance pour le rapport de l'ASC_{τ,ss} se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 % et l'intervalle de confiance pour le rapport de la C_{max,ss} se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 75 à 133 %. Ce dernier était défini pour être plus vaste que celui de l'ASC_{τ,ss} puisqu'il est connu que le telmisartan est un médicament dont la C_{max} varie considérablement entre les sujets et qu'il est associé à une grande marge thérapeutique. On a conclu qu'il n'y avait aucun changement cliniquement significatif au niveau de l'exposition générale au telmisartan à 80 mg administré en association avec 10 mg d'amlodipine à l'état d'équilibre ni interaction médicament-médicament pertinente pour ce qui est de l'effet de l'amlodipine sur le telmisartan.

Paramètres pharmacocinétiques du traitement d'association à dose fixe

Le taux et l'ampleur de l'absorption de l'association telmisartan et amlodipine sont équivalents à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés sous forme de comprimés individuels.

Paramètres pharmacocinétiques des composants individuels

Absorption : Telmisartan : Par suite d'une administration orale, le telmisartan est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 50 %. Les concentrations maximales moyennes du telmisartan sont atteintes une demi-heure à une heure après l'administration.

Le profil pharmacocinétique du telmisartan se caractérise par des augmentations plus que proportionnelles des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à des doses ascendantes supérieures à 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique de décroissance bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures, et ne s'accumule pas dans le plasma avec la répétition de la dose quotidienne.

Amlodipine : Par suite de l'administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, la concentration plasmatique maximum de l'amlodipine a été atteinte en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été calculée comme étant entre 64 et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par l'ingestion de nourriture.

Distribution : Telmisartan : Le telmisartan se lie à > 99,5 % aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine et l'alpha1-acide-glycoprotéine. La liaison protéinique plasmatique est uniforme aux concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique d'autres sites de liaison tissulaires.

Lorsque le telmisartan est administré avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie d'environ 6 % (40 mg) à environ 19 % (160 mg), et la diminution de la C_{max} varie d'environ 26 % (40 mg) à 56 % (160 mg). Toutefois, trois heures après l'administration, les concentrations plasmatiques

sont semblables peu importe si le telmisartan est pris avec ou sans aliment. La réduction minimale de l'ASC ne devrait pas entraîner une réduction de l'efficacité thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment**).

Amlodipine : Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 L/kg. Les études *in vitro* menées avec l'amlodipine ont démontré qu'environ 97,5 % du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Biotransformation : Telmisartan : Le telmisartan est métabolisé par conjugaison avec l'acide glycuronique pour former un acylglycuroconjugué du telmisartan. Ce glycuroconjugué est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma humain et l'urine. Par suite de l'administration d'une dose radiomarquée de telmisartan par voie orale et intraveineuse, la molécule mère représentait environ 85 % et le glycuroconjugué environ 11 % de la radioactivité totale dans le plasma. Aucune activité pharmacologique n'a été démontrée pour le glycuroconjugué.

Les isoenzymes du CYP 450 ne sont pas à l'origine du métabolisme du telmisartan.

Amlodipine : L'amlodipine est métabolisée de façon extensive (environ 90 %) par le foie en métabolites inactifs.

Excrétion : Telmisartan : La clairance plasmatique totale du telmisartan est > 800 mL/min. La demi-vie et la clairance totale ne semblent pas être fonction de la dose. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du telmisartan et de son métabolite. Par suite de l'administration intraveineuse et orale d'une dose de telmisartan radiomarquée au C^{14} , 0,91 % et 0,49 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme du glycuroconjugué, respectivement. La majorité de la dose orale et intraveineuse, soit > 97 %, a été excrétée dans les fèces sous la forme de la molécule mère.

La clairance du telmisartan est moins élevée chez les femmes et la réponse de la tension artérielle systolique en creux plasmatique est plus élevée que chez les hommes.

Amlodipine : L'élimination de l'amlodipine du plasma se fait en deux phases, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte suivant l'administration continue pendant 7 à 8 jours. Dix pour cent de l'amlodipine originale et 60 % des métabolites de l'amlodipine sont excrétés dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans)

La pharmacocinétique du telmisartan chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas fait l'objet d'étude.

Personnes âgées

Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan des personnes âgées n'est pas différente de celle des personnes de moins de 65 ans.

Amlodipine : L'intervalle avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale est

semblable chez les patients âgés et plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, ce qui a pour effet d'augmenter l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 60% et la demi-vie d'élimination.

Sexe

Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Aucun ajustement de la dose n'est toutefois nécessaire.

Race

L'efficacité de l'association telmisartan et amlodipine chez les patients de race noire (habituellement une population à faible rénine), ne diffère pas de façon significative de celle observée chez les autres patients.

Toutefois, étant donné que la majorité des patients dans chaque groupe de traitement de l'étude pivot n'étaient pas de race noire, la comparaison est difficile. Les valeurs de départ étaient généralement semblables pour les deux catégories de race. Dans les groupes recevant le traitement d'association, la diminution de la tension artérielle diastolique observée était numériquement moins élevée chez les sujets de race noire que chez les autres sujets, à l'exception du groupe de traitement T40+A10. Cette constatation n'est pas surprenante chez cette population généralement reconnue comme ayant un taux de rénine faible. Toutefois, d'après la réduction de la tension artérielle obtenue, l'association de telmisartan et d'amlodipine peut être considérée comme étant également efficace chez les patients de race noire.

Insuffisance hépatique

Telmisartan : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. Une dose maximale de 40 mg est recommandée chez ces patients.

Amlodipine : La clairance de l'amlodipine est réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique, ce qui a pour effet d'augmenter l'ASC d'environ 40 à 60 %. La dose nécessaire n'a pas été établie pour les patients présentant une dysfonction hépatique. À l'administration d'amlodipine chez ces patients, la dose doit être ajustée avec soin et graduellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. L'administration d'une dose initiale moins élevée devrait être considérée.

Insuffisance rénale

Telmisartan : L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients hémodialysés, la $C_{\max}$ et l'ASC du telmisartan ont diminué considérablement comparativement à celles associées aux sujets volontaires sains. Le telmisartan n'est pas éliminé durant l'hémodialyse.

Amlodipine : L'insuffisance rénale n'influence pas de façon significative la pharmacocinétique de l'amlodipine. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour. Au besoin, la dose peut être augmentée graduellement et avec prudence.

Polymorphisme génétique

Telmisartan : Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du telmisartan.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

Entreposer le médicament dans son contenant original afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/5 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 40/5 » sur l'autre, représentant la teneur de 40/5 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/10 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 40/10 » sur l'autre, représentant la teneur de 40/10 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/5 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 80/5 » sur l'autre, représentant la teneur de 80/5 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/10 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 80/10 » sur l'autre, représentant la teneur de 80/10 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : alcool méthylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxyde de sodium, isomalt, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, phosphate dicalcique anhydre, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/5 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/10 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/5 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/10 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

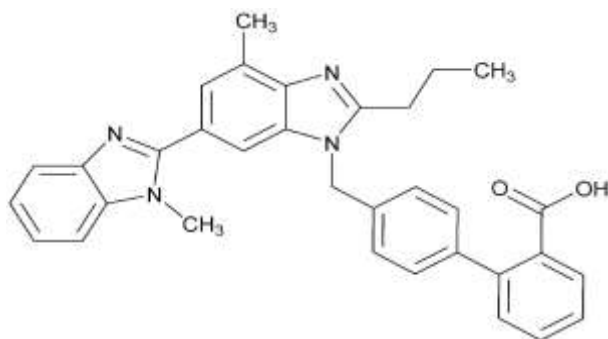
Substance pharmaceutique – Telmisartan

Nom propre : telmisartan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₃H₃₀N₄O₂, 514,62 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Poudre de couleur blanche à légèrement jaunâtre

Polymorphisme :

Le telmisartan présente un polymorphisme. Le point de fusion de la Forme A est de 269 °C (plus stable sur le plan thermodynamique) et celui de la Forme B est de 183 °C.

Point de fusion :

269 ± 1 °C (Forme A polymorphe)

183 ± 1 °C (Forme B polymorphe)

Substance pharmaceutique – Bésylate d'amlodipine

Nom propre : bésylate d'amlodipine

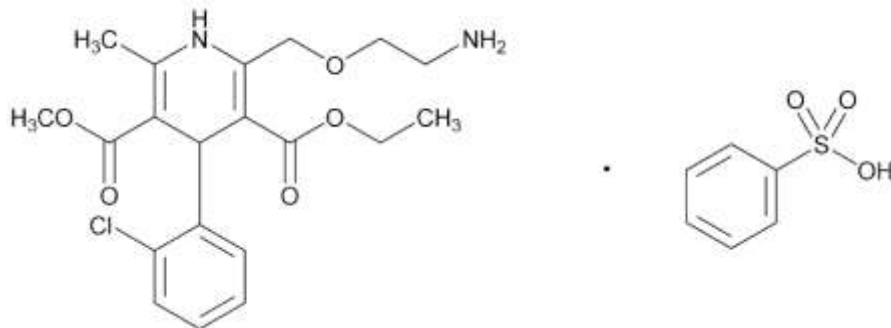
Nom chimique : acide benzènesulfonique - 2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle (1:1)

acide benzènesulfonique - ($\pm$)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(0-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydro-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle (1 :1)

acide benzènesulfonique - (4RS)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, 567,05 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche ou presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'eau

Point de fusion : 203 °C avec décomposition

pKa : 9,0 ET 0,4

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

La bioéquivalence entre les comprimés d'association à dose fixe de telmisartan et de bésylate d'amlodipine et l'administration concomitante de chaque composant MICARDIS (telmisartan) et NORVASC (bésylate d'amlodipine), en comprimés, utilisé au Canada a été démontrée en fonction des données comparatives de la biodisponibilité obtenues dans des études ouvertes, à dose unique, croisées, de deux périodes, menées auprès de sujets volontaires en santé et dans des conditions à jeun. Les données de comparaison de la biodisponibilité sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Telmisartan (1 x 80 mg sous forme d'association telmisartan et bésylate d'amlodipine ou de MICARDIS) Moyenne arithmétique (CV %) Moyenne géométrique				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1 115 (79 %) 922	1 128 (88 %) 898	103	98 - 108
C _{max} (ng•h/mL)	281 (110 %) 205	278 (121 %) 188	109	98 - 120
Amlodipine (1 x 10 mg sous forme d'association telmisartan et bésylate d'amlodipine ou de NORVASC) Moyenne arithmétique (CV %) Moyenne géométrique				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [€]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	263,4 (23 %) 255	275,6 (24 %) 269	95	92 - 98
C _{max} (ng•h/mL)	6,81 (20 %) 6,6	7,25 (22 %) 7,0	94	91 - 98

* Comprimés d'association telmisartan et bésylate d'amlodipine à 80/10 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltée.

[†] MICARDIS (telmisartan), comprimé à 80 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltée.

[€] NORVASC (bésylate d'amlodipine), comprimé à 10 mg, de Pfizer Canada Inc.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à l'insu et à répartition aléatoire portant sur une dose unique a été menée auprès d'hommes volontaires en santé à jeun âgés de 20 à 35 ans (N = 28). La vitesse et le degré d'absorption du telmisartan et de l'amlodipine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé de 80/10 mg) d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) à 80/10 mg (AA Pharma Inc.) et de TWYNSTA[®] (telmisartan et amlodipine) à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée). Les résultats des données d'observation chez 26 sujets sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
COMPARATIVE : DONNÉES SUR LE TELMISARTAN**

Telmisartan (1 x 80 mg de telmisartan et 10 mg de bésylate d'amlodipine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1 907,46 2 229,47 (58)	1 776,78 2 194,35 (67)	107,4	96,4 - 119,5
ASC _I (ng•h/mL)	1 988,11 2 368,56 (63)	1 829,46 2 360,68 (70)	108,7	97,5 - 121,1
C _{max} (ng/mL)	270,32 312,29 (70)	245,98 290,62 (58)	109,9	87,9 - 137,3
T _{max} [§] (h)	1,54 (75)	1,28 (62)		
T _{1/2} [§] (h)	15,17 (46)	15,71 (38)		
* AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (AA Pharma Inc.) [†] TWYNSTA [®] (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) a été acheté au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE : DONNÉES SUR L'AMLODIPINE

Amlodipine (1 x 80 mg de telmisartan et 10 mg de bésylate d'amlodipine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	329,08 339,09 (23)	332,41 339,10 (19)	99,0	93,7 - 104,6
ASC _I (ng•h/mL)	526,77 554,76 (30)	549,47 570,24 (26)	95,9	88,8 - 103,5
C _{max} (ng/mL)	7,93 8,18 (23)	7,85 7,96 (17)	101,1	95,1 - 107,4
T _{max} [§] (h)	6,69 (35)	7,23 (25)		
T _{1/2} [§] (h)	50,46 (24)	53,27 (24)		
* AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (AA Pharma Inc.) † TWYNSTA® (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) a été acheté au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

Autres études cliniques

Dans une étude à plan factoriel multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles de 8 semaines menée auprès de 1 461 patients dont la tension artérielle diastolique moyenne en position assise était ≥ 95 et < 119 mm Hg, les sujets ont reçu soit le traitement d'association telmisartan et amlodipine en comprimés (telmisartan [T] et amlodipine [A]), soit ses composants individuels, y compris des doses de T/A de T40 + A5, T40 + A10, T80 + A5 et T80 + A10 mg. Il a été démontré que les traitements d'association réduisaient de façon significative, en fonction de la dose administrée, la tension artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs de départ. Des données limitées étaient disponibles pour les sujets atteints d'hypertension grave.

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Dans l'ensemble, il y avait 737 patients de sexe masculin (50,4 %); 1 160 sujets (79,4 %) étaient

de race blanche, 237 (16,2 %) de race noire et 64 Asiatiques (4,4 %). L'âge moyen était de 53,1 ans, et 205 patients (14,0 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. La majorité des patients présentaient de l'hypertension depuis > 5 ans [< 1 an : 206 (14,1 %), 1 à 5 ans : 446 (30,5 %), > 5 ans : 806 (55,2 %), durée inconnue : 3 (0,2 %)], et 307 patients (21,0 %) n'avaient jamais reçu de traitement antihypertenseur auparavant, 531 (36,3 %) avaient reçu une monothérapie, 623 (42,6 %) avaient déjà reçu un traitement associant ≥ 2 médicaments antihypertenseurs. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $31,3 \text{ kg/m}^2$, et 238 patients (16,3 %) étaient atteints de diabète et 12 (0,8 %) présentaient une insuffisance rénale.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le changement par rapport à la valeur de départ de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise mesurée en clinique par brassard après 8 semaines de traitement.

Résultats

Le traitement avec chaque association de doses de telmisartan et d'amlodipine a entraîné une réduction significativement supérieure de la tension artérielle diastolique et systolique et un taux de maîtrise de la tension artérielle plus élevé par rapport aux composants individuels administrés en monothérapie. Il a été démontré que les associations de telmisartan et d'amlodipine entraînaient une réduction, fonction de la dose, de la tension artérielle systolique et diastolique (TAS/TAD) à toutes les doses thérapeutiques par rapport à la monothérapie par telmisartan ou à la monothérapie par amlodipine :

Effet de l'association de telmisartan et d'amlodipine sur la réduction de la tension artérielle systolique et diastolique par rapport à la monothérapie par telmisartan ou par amlodipine

Dose de telmisartan et d'amlodipine (ADF)

	40/5 mg*	80/5 mg*	40/10 mg*	80/10 mg*	40/0 mg	80/0 mg	0/5 mg	0/10 mg
TA systolique (mm Hg)	-21,8	-22,1	-24,7	-26,4	-14,6	-14,3	-15,4	-20,7
TA diastolique (mm Hg)	-16,5	-18,2	-20,2	-20,1	-13,4	-14,0	-13,4	-17,1

* $p < 0,05$ par rapport à la monothérapie par telmisartan ou par amlodipine

La réduction globale la plus marquée de la tension artérielle a été observée dans le groupe du traitement d'association par telmisartan à 80 mg et amlodipine à 10 mg (réduction moyenne de la TAS/TAD : -26,4/-20,1 mm Hg; $p < 0,05$ par rapport aux deux monothérapies).

La proportion de patients atteignant une TAD < 90 mm Hg avec le traitement d'association par telmisartan et amlodipine était de :

71,6 % avec la teneur de 40/5 mg,

74,8 % avec la teneur de 80/5 mg,

82,1 % avec la teneur de 40/10 mg, et

85,3 % avec la teneur de 80/10 mg.

Un sous-groupe de 1 050 patients prenant part à l'étude au plan factoriel présentait une hypertension modérée à grave (TAD $\geq$ 100 mm Hg). Chez ces patients, les changements moyens observés au niveau de la TAS/TAD avec le traitement d'association comprenant 5 mg d'amlodipine (-22,2/-17,2 mm Hg avec la teneur de 40/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg avec la teneur de 80/5 mg) étaient comparables ou supérieurs à ceux observés avec l'amlodipine à 10 mg (-21,0/-17,6 mm Hg). En outre, il a été démontré que le traitement d'association était associé à une incidence d'œdème moins élevée (1,4 % avec la teneur de 40/5 mg; 0,5 % avec la teneur de 80/5 mg; 17,6 % avec l'amlodipine à 10 mg).

La majorité de l'effet antihypertenseur a été obtenue dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement.

La mesure ambulatoire de la tension artérielle (MAPA) effectuée chez un sous-groupe de 562 patients a confirmé les résultats observés en clinique pour ce qui est de la réduction de la TAS et de la TAD pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures.

On a observé une différence significative au niveau du changement par rapport à la valeur de départ de la TAD en position assise mesurée par brassard en fin de dose entre les doses de telmisartan (T : $p < 0,0001$) et les doses d'amlodipine (A : $p < 0,0001$), sans interaction T-A significative ($p = 0,1777$) lorsque les patients ayant reçu le placebo étaient exclus. Par conséquent, on peut conclure que le traitement d'association par telmisartan et amlodipine est supérieur à l'une ou l'autre des monothérapies pour réduire la TAD en position assise mesurée par brassard en fin de dose chez les patients présentant une hypertension au stade I ou II.

L'effet antihypertenseur de l'association telmisartan et amlodipine était semblable peu importe l'âge et le sexe des patients, ou que les patients soient atteints de diabète ou non.

L'association telmisartan et amlodipine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients autres que ceux présentant une hypertension essentielle.

TOXICOLOGIE

Étant donné qu'il n'y a pas de chevauchement entre les profils de toxicité non clinique du telmisartan et de l'amlodipine, on ne prévoit aucune exacerbation de la toxicité avec le traitement d'association.

Cette constatation a été démontrée dans le cadre d'une étude sur la toxicologie sub-chronique (13 semaines) menée auprès de rats évaluant les doses de telmisartan/amlodipine de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg. Dans cette étude, aucun effet indésirable additif ou plus qu'additif n'a été observé à l'administration concomitante d'amlodipine et de telmisartan. De plus, aucun changement au niveau du profil de la toxicité en ce qui a trait aux organes cibles n'a été observé.

En ce qui a trait à l'association de telmisartan et d'amlodipine (comprimés d'association telmisartan/amlodipine), aucune étude sur la toxicité reproductive séparée visant à évaluer les effets potentiels sur la fertilité des hommes ou des femmes du telmisartan et de l'amlodipine

administrés sous forme d'association n'a été menée.

Les données précliniques disponibles pour les composants de ce traitement d'association à dose fixe sont fournies ci-dessous.

Telmisartan

Toxicité aiguë

Lors d'études sur la toxicité aiguë orale, aucun décès ni changement n'a été observé chez les rats ou les chiens à la dose de 2 000 mg/kg, la dose orale la plus élevée évaluée. La DL₅₀ i.v. chez les rats était de 150 à 200 mg/kg pour les mâles et de 200 à 250 mg/kg pour les femelles.

Toxicité chronique

La toxicité orale chronique du telmisartan a été évaluée lors d'études sur l'administration de doses de ≤ 500 mg/kg pendant ≤ 26 semaines chez les rats, et ≤ 1 an chez les chiens. La toxicité intraveineuse chronique a été évaluée lors d'études de ≤ 4 semaines à des doses de ≤ 20 mg/kg chez des rats et de ≤ 50 mg/kg chez des chiens.

Des doses répétées de telmisartan ont entraîné une hypotension prononcée et prolongée, ainsi qu'une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et des lésions gastro-intestinales. D'autres effets comprenaient une diminution du gain pondéral, du poids du cœur et des indices des érythrocytes, une augmentation du potassium, du SGOT et du SGPT, celle-ci sans preuve morphologique de toxicité. Aucune dose sans effet n'a été identifiée pour la diminution des indices érythrocytaires, l'augmentation de l'urée sanguine, l'hypertrophie-hyperplasie juxtaglomérulaire chez les rats et les chiens.

Reproduction

Lors d'études sur la fertilité et la reproduction de rats mâles et femelles, aucun effet sur l'accouplement, les organes reproducteurs ni la fertilité chez les deux sexes ni sur les paramètres de portée n'a été observé à des doses de telmisartan de 5 à 100 mg/kg. Aucun risque tératogène ni embryotoxique chez les rats n'a été observé à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg administrées entre les 7^e et 16^e jours de gestation. Cependant, à des doses toxiques, des études non cliniques ont révélé que le telmisartan pouvait avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus élevé de résorptions tardives chez les lapines) et sur la croissance postnatale de la progéniture : poids corporel inférieur, ouverture retardée des yeux et taux de mortalité plus élevé.

Le telmisartan était décelable dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique de rats après l'administration de doses orales uniques de 1 mg/kg.

Mutagenicité

Le telmisartan n'était pas mutagène à la concentration de 10 à 2 500 mcg/plaque lors du dosage bactérien par mutation inverse, avec ou sans activation métabolique. Aucune possibilité de lésion chromosomique n'a été détectée lors du test du micronoyau de souris aux doses de 250 à 1 000 mg/kg. Aucune mutation directe au locus HPRT des cellules V79 n'a été provoquée aux concentrations de 10 à 100 mcg/mL, avec ou sans activation métabolique. Aucune anomalie chromosomique n'a été provoquée dans les lymphocytes périphériques humains *in vitro* à des

concentrations de ≤ 100 mcg/mL sans activation métabolique et à des concentrations de ≤ 200 mcg/mL avec activation métabolique.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène du telmisartan a été évalué lors d'études de deux ans sur l'effet de l'administration dans la nourriture de doses de 10, 100 et 1 000 mg/kg chez des souris et de 3, 15 et 100 mg/kg chez des rats. L'administration du médicament n'a pas influencé la période de survie dans aucune des études, et la mortalité pour cause de tumeur n'a pas augmenté. L'incidence de masses palpables et la période précédant l'apparition de ces masses n'ont pas été influencées par le traitement chez les souris ni les rats, et aucune augmentation de l'incidence globale de tumeur et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes ou de tumeurs multiples n'a été observée.

Appareil gastro-intestinal

Des érosions et des ulcères sur les muqueuses gastriques et/ou duodénales ont été observés chez des rats ayant reçu ≥ 4 mg/kg par voie orale ou ≥ 2 mg/kg par voie i.v. et chez des chiens ayant reçu ≥ 40 mg/kg par voie orale. La majorité des lésions étaient de petite taille, à distribution focale ou multifocale et limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Les ulcères et les érosions ont guéri rapidement après le retrait du médicament.

Appareil urinaire et électrolytes

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

Hématologie

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

Amlodipine

Toxicologie de la reproduction

Aucun signe de tératogénicité ou d'autre toxicité embryonnaire ou foetale n'a été observé chez les rates et les lapines gravides traitées par voie orale au maléate d'amlodipine à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 et 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en fonction respectivement de leur surface corporelle) pendant leurs périodes respectives de forte croissance organique. Cependant, chez la rate, la taille de la portée a diminué

de façon significative (d'environ 50 %) et le nombre de décès intra-utérins a augmenté de façon significative (d'environ 5 fois) chez la rate recevant du maléate d'amlodipine à une dose équivalente à 10 mg d'amlodipine/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement et la gestation. Il a été démontré que le maléate d'amlodipine prolonge la période de gestation et la durée du travail chez la rate à cette dose.

Altération de la fertilité

On n'a observé aucun effet sur la fertilité chez les rats ayant reçu des doses orales de maléate d'amlodipine (pendant 64 jours pour les rats et pendant 14 jours avant l'accouplement chez les rates) de ≤ 10 mg/kg/jour d'amlodipine (environ 8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg/jour en mg/m² pour un humain de 50 kg).

Dans le cadre d'une autre étude chez le rat, des rats mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose en mg/kg comparable à la dose chez l'humain. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli ont été observées.

Carcinogénèse, mutagenèse

Aucun signe d'effet carcinogène associé au médicament n'a été observé chez des rats et des souris traités par le maléate d'amlodipine mélangé à leur nourriture pendant un maximum de deux ans à des concentrations qui, selon les calculs, leur fournissaient des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg, de 1,25 mg/kg ou de 2,5 mg/kg d'amlodipine. Chez la souris, la dose la plus élevée était, en mg/m², comparable à la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg d'amlodipine par jour*. Chez le rat, la dose la plus élevée était, en mg/m², environ deux fois la dose maximale recommandée chez l'humain*.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau des gènes ou au niveau des chromosomes.

* Pour un patient de 50 kg

RÉFÉRENCES

1. Gandhi, Sonja, *et al.* Calcium-Channel Blocker-Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA* 310.23 (2013): 2544-2553.
2. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, Lewanczuk R, Houde M, Pesant Y, Wright J, Wilson T, Martin K. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998;3(5):295-302.
3. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, Santis M de, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):24-30.
4. Monographie de ^{Pr}Twynsta® (comprimés de telmisartan et d'amlodipine [sous forme de bésylate d'amlodipine]), comprimés à 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, date de révision : 8 octobre 2020 (Numéro de contrôle de la présentation: 239007).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Comprimés de telmisartan et d'amlodipine
(sous forme de bésylate d'amlodipine)

Norme Maison

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est-il utilisé?

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est utilisé pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée) chez les patients qui prennent déjà séparément des comprimés de telmisartan et d'amlodipine et qui désirent prendre les mêmes doses mais sous forme d'un seul comprimé pratique.

Comment AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE agit-il?

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE contient une association de deux médicaments, soit le telmisartan et l'amlodipine :

- Le telmisartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les ARA sont faciles à identifier puisque le nom de l'ingrédient actif se termine par « **SARTAN** ».
- L'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques (du calcium).

Ces deux ingrédients médicinaux agissent ensemble pour abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne permet pas de guérir votre maladie; il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE régulièrement, et ce, même si vous vous sentez bien.

Contre-indications :

Ne pas prendre AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE si :

- vous avez une allergie (hypersensibilité) au telmisartan ou à l'amlodipine ou à tout autre ingrédient non médicinal contenu dans la préparation;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA caractérisée par l'enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Le cas échéant, assurez-vous de le mentionner à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments de type dihydropyridinique (type de bloqueur des canaux calciques);
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir. La prise d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé, voire sa mort;
- vous allaitez. Puisque AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE se retrouve dans le lait maternel;
- Ont été diagnostiqués avec l'intolérance héréditaire au fructose, une maladie génétique rare dans laquelle une personne ne peut pas décomposer le fructose. AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE contient un type de sucre semblable au fructose appelé mannitol, isomalt et méglumine;
- vous avez des problèmes de foie graves ou une obstruction biliaire (écoulement problématique de la bile du foie et de la vésicule biliaire);
- vous présentez un débit cardiaque faible en raison d'une affection cardiaque grave;
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskiren (tel que Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.
- vous avez une tension artérielle systolique très basse (moins de 90 mmHg);
- vous subissez un choc, y compris un choc cardiogénique;
- vous avez reçu un diagnostic de sténose aortique (rétrécissement de la valvule aortique du cœur);
- vous avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque instable suite à une crise cardiaque.

Ingrédients médicinaux :

Telmisartan et amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

Ingrédients non médicinaux :

alcool méthylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxyde de sodium, isomalt, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, phosphate dicalcique anhydre, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques :

Comprimés : 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, 80 mg/5 mg et 80 mg/10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous prenez AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, vous devez cesser de prendre le médicament et communiquer dès que possible avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AVANT d'utiliser AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous présentez une sténose des artères rénales (rétrécissement des vaisseaux sanguins dans l'un des reins ou les deux);
- vos jambes sont enflées;
- vous présentez une élévation de la concentration d'aldostérone (rétention d'eau et de sel dans l'organisme accompagnée d'un déséquilibre de divers minéraux dans le sang);
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, tel que Rasilez, médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association de ce type de médicament et AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- vous présentez un angor, un rétrécissement des valvules cardiaques ou des vaisseaux sanguins, ou une maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins;
- vous êtes atteint de diabète sucré ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous devez subir une dialyse ou avez eu une greffe du rein;

- vous êtes déshydraté ou vous présentez des vomissements, une diarrhée ou une transpiration excessifs;
- vous suivez un régime à faible teneur en sel;
- vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne du potassium (type spécifique de médicament favorisant l'élimination d'urine qui fait en sorte que votre organisme retienne le potassium);
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie, vous devez aviser le médecin que vous prenez AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE.

Si vous prenez AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE avec un médicament de type bêtabloquant (p. ex., acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol), ne cessez pas de prendre le bêta-bloquant de façon soudaine. Si votre médecin vous conseille de cesser de prendre le bêta-bloquant, votre dose devrait être diminuée lentement, selon la recommandation de votre médecin, avant de cesser complètement de le prendre.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

Avant d'accomplir des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Vous pourriez éprouver des étourdissements ou une sensation de « tête légère » ou vous évanouir, et ce, plus particulièrement après la prise de la première dose et à l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, il pourrait y avoir des interactions avec d'autres médicaments. Veuillez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tout médicament que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient entraîner une interaction avec AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE :

- Médicaments pouvant faire augmenter la concentration sanguine de potassium tels que les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne du potassium (type spécifique de médicament favorisant l'élimination d'urine);

- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'urine), les produits à base d'aliskiren (comme Rasilez) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- Clarithromycine et érythromycine, antibiotique utilisé pour traiter les infections;
- Lithium, médicament utilisé pour traiter les troubles bipolaires;
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'inflammation tels que acide acétylsalicylique (AAS; aspirine), ibuprofène, naproxène et célécoxib;
- Corticostéroïdes pris par la bouche ou administrés par injection;
- Digoxine, médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques;
- Warfarine, médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang (anticoagulant);
- Anticonvulsivants, comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne et le primidone;
- Rifampicine, antibiotique utilisé pour traiter les infections;
- Médicaments pour traiter le VIH/sida, par exemple le ritonavir;
- Médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, par exemple le kétoconazole et l'itraconazole;
- Atorvastatine et simvastatine, médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol;
- Sildénafil (Viagra);
- Millepertuis;
- Bêta-bloquants;
- Diltiazem;
- Inhibiteurs des cibles mécanistes de la rapamycine (mTOR), tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus;
- Immunosuppresseurs, par exemple la ciclosporine et le tacrolimus;
- Dantrolène.

Une tension artérielle inférieure à la normale pourrait survenir lorsqu'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est pris en association avec :

- de l'alcool;
- des antidépresseurs;
- des barbituriques (pilules pour dormir);
- des narcotiques (analgésiques puissants);
- de la nitroglycérine ou autres nitrates.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Prenez toujours AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE tel que prescrit. Il est recommandé d'avaler le comprimé entier avec de l'eau à la même heure environ chaque jour, de préférence le matin.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut être pris avec ou sans nourriture, mais devrait toujours être pris de la même façon chaque jour.

Ne retirez le comprimé AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE de la plaquette alvéolée qu'au moment de le prendre.

Posologie habituelle chez l'adulte :

La dose habituelle d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est d'un comprimé une fois par jour.

Si votre foie ne fonctionne pas normalement, la dose habituelle ne doit pas dépasser 40/5 mg ou 40/10 mg une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service d'urgence de l'hôpital ou avec le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant la journée, reprenez votre horaire habituel le lendemain. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires pourraient comprendre :

- étourdissements, vertiges (sensation que votre tête tourne);
- somnolence, insomnie, fatigue;
- besoin urgent d'uriner pendant la nuit;
- réaction cutanée, eczéma, rougeur de la peau, éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, desquamation de la peau (dermatite exfoliative), sudation accrue, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, perte de cheveux, décoloration de la peau, réaction de photosensibilité;
- nécrolyse épidermique toxique;
- diarrhée, vomissements, constipation, nausées, malaise gastrique, douleur abdominale, flatulence, changement au niveau des selles;
- goût anormal, gencives enflées;
- sécheresse de la bouche;

- mal de tête, migraine, anxiété, changement d'humeur, bourdonnement dans les oreilles;
- difficulté à rester éveillé, difficulté à vous endormir, fatigue;
- douleur dans les jambes ou le dos, crampes musculaires, douleur dans les articulations, spasmes musculaires; enflure au niveau des articulations, hypertonie;
- troubles de la vision; vision double (diplopie);
- infections des voies respiratoires supérieures (p. ex., mal de gorge, inflammation des sinus, rhume), symptômes pseudo-grippaux, toux, éternuements, écoulement nasal, essoufflement;
- incapacité d'avoir une érection;
- augmentation du volume des seins chez les hommes;
- gain de poids, perte de poids.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets secondaires de façon intense, veuillez en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera si ces tests sanguins devront être effectués et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Enflure (œdème) des chevilles	✓		
Peu fréquent	Essoufflement	✓		
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de « tête légère », tremblements, bouffées de chaleur. Pourrait survenir lorsque vous vous levez		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
après avoir été assis ou couché.			
Battements de cœur lents		✓	
Palpitations (sensation des battements de cœur)		✓	
Douleur thoracique		✓	
Sensation de picotement ou d'engourdissement au niveau des mains ou des pieds	✓		
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, douleur à la pression ou faiblesse musculaire, crampes musculaires, atrophie musculaire, douleur, douleur dorsale, extrémités douloureuses, inflammation des tendons, urine brun foncé		✓	
Élévation du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Cas graves	Tous les cas	
	généralisée de malaise			
	Trouble rénal, y compris insuffisance rénale aiguë : changement au niveau de la fréquence des mictions (peu ou pas de production d'urine), nausées, vomissements, enflure au niveau des extrémités, fatigue		√	
	Infections des voies urinaires (cystite) : miction fréquente ou douloureuse, malaise	√		
Rare	Diminution du nombre de plaquettes dans le sang : ecchymose (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
	Dépression : humeur dépressive, sentiment de tristesse, perte d'intérêt pour les activités, changement au niveau de l'appétit et du sommeil		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Cas graves	Tous les cas	
	Faible taux de sucre dans le sang : tremblements, battements de cœur irréguliers, sudation, faim, étourdissements (chez les patients diabétiques)		√	
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure rapide du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer pouvant entraîner le décès			√
	Septicémie (empoisonnement du sang) : frissons, confusion, fièvre ou température corporelle basse, tremblements, battements de cœur irréguliers (pouvant entraîner le décès)			√
Fréquence inconnue	Confusion		√	
	Syndrome de Stevens-Johnson : fièvre, mal de gorge et fatigue, suivis d'ulcères et d'autres			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
lésions dans la bouche et sur les lèvres, mais aussi dans les régions génitales et anales			
Difficulté à uriner		✓	
Trouble du foie : coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte de l'appétit, courbatures, fatigue et sensation généralisée de malaise ou symptômes pseudo-grippaux		✓	
Diminution du nombre de globules blancs dans le sang : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes pseudo-grippaux		✓	
Anémie : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale se		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
propageant dans le dos, nausées et vomissements			
Gastrite : nausées, vomissements, rot, ballonnement et sensation de plénitude après avoir mangé seulement quelques bouchées		✓	
Élévation du taux de sucre dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim (chez les patients diabétiques)		✓	
Inflammation des vaisseaux sanguins : fièvre, boursouffures rouges causées par un saignement sous la peau, douleur musculaire et articulaire, mal de tête			✓
Battements de cœur irréguliers		✓	
Battements de cœur rapides		✓	
Crise cardiaque			✓
Symptômes extra-pyramidaux : raideur musculaire, spasmes			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiate	
	Cas graves	Tous les cas		
corporels, roulement des yeux vers le haut, réflexes exagérés, bave, difficulté à bouger à volonté				

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Ne pas utiliser si la date de péremption (d'expiration) qui figure sur la boîte d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE est dépassée. Cette date correspond au dernier jour du mois indiqué.

Entreposer le médicament dans son contenant original afin de le protéger de l'humidité et de la lumière.

Garder à une température entre 15 °C et 30 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou avec les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien sur la façon d'éliminer adéquatement les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante->

canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur d'AA-TELMISARTAN-AMLODIPINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search_recherche). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Ce dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario), L4K 4N7

Dernière révision : 9 mars 2021