

HYTAN[®] 40/80 TABLETS

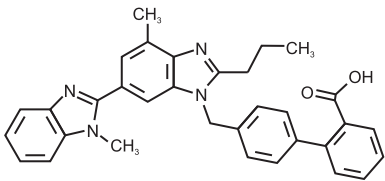
(Telmisartan Tablets USP 40/80 mg)

Composition:

Hyten 40: Each uncoated tablet contains: Telmisartan USP 40 mg

Hyten 80: Each uncoated tablet contains: Telmisartan USP 80 mg

Description: Telmisartan is a non-peptide angiotensin II receptor (type AT1) antagonist. Telmisartan is chemically described as 4-[[1,4'-dimethyl-2'-propyl [2,6-bis-(1H-benzimidazol)-1-yl]methyl]-1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid. Its empirical formula is C₃₃H₃₀N₄O₂, its molecular weight is 514.63, and its structural formula is:



Telmisartan is a white to slightly yellowish solid. It is practically insoluble in water and in the pH range of 3 to 9, sparingly soluble in strong acid (except insoluble in hydrochloric acid), and soluble in strong base. Telmisartan is available as tablets for oral administration, containing 20 mg, 40 mg or 80 mg of telmisartan. The tablets contain the following inactive ingredients: sodium hydroxide, meglumine, povidone, sorbitol, and magnesium stearate. Telmisartan tablets are hygroscopic and require protection from moisture.

Mechanism of Action: Angiotensin II is formed from angiotensin I in a reaction catalyzed by angiotensin-converting enzyme (ACE, kininase II). Angiotensin II is the principal pressor agent of the renin-angiotensin system, with effects that include vasoconstriction, stimulation of synthesis and release of aldosterone, cardiac stimulation, and renal reabsorption of sodium. Telmisartan blocks the vasoconstrictor and aldosterone-secreting effects of angiotensin II by selectively blocking the binding of angiotensin II to the AT1 receptor in many tissues, such as vascular smooth muscle and the adrenal gland. Its action is therefore independent of the pathways for angiotensin II synthesis. There is also an AT2 receptor found in many tissues, but AT2 is not known to be associated with cardiovascular homeostasis. Telmisartan has much greater affinity (>3,000 fold) for the AT1 receptor than for the AT2 receptor. Blockade of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors, which inhibit the biosynthesis of angiotensin II from angiotensin I, is widely used in the treatment of hypertension. ACE inhibitors also inhibit the degradation of bradykinin, a reaction also catalyzed by ACE. Because telmisartan does not inhibit ACE (kininase II), it does not affect the response to bradykinin. Whether this difference has clinical relevance is not yet known. Telmisartan does not bind to or block other hormone receptors or ion channels known to be important in cardiovascular regulation. Blockade of the angiotensin II receptor inhibits the negative regulatory feedback of angiotensin II on renin secretion, but the resulting increased plasma renin activity and angiotensin II circulating levels do not overcome the effect of telmisartan on blood pressure.

Pharmacokinetics: Following oral administration, peak concentrations (C_{max}) of telmisartan are reached in 0.5 to 1 hour after dosing. Food slightly reduces the bioavailability of telmisartan, with a reduction in the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of about 6% with the 40 mg tablet and about 20% after a 160 mg dose. The absolute bioavailability of telmisartan is dose dependent. At 40 and 160 mg the bioavailability was 42% and 58%, respectively. The pharmacokinetics of orally administered telmisartan are nonlinear over the dose range 20 to 160 mg, with greater than proportional increases of plasma concentrations (C_{max} and AUC) with increasing doses. Telmisartan shows bi-exponential decay kinetics with a terminal elimination half life of approximately 24 hours. Trough plasma concentrations of telmisartan with once daily dosing are about 10 to 25% of peak plasma concentrations. Telmisartan has an accumulation index in plasma of 1.5 to 2.0 upon repeated once daily dosing.

Distribution: Telmisartan is highly bound to plasma proteins (>99.5%), mainly albumin and α1 - acid glycoprotein. Plasma protein binding is constant over the concentration range achieved with recommended doses. The volume of distribution for telmisartan is approximately 500 liters indicating additional tissue binding.

Metabolism and Elimination: Following either intravenous or oral administration of ¹⁴C-labeled telmisartan, most of the administered dose (>97%) was eliminated unchanged in feces via biliary excretion; only minute amounts were found in the urine (0.91% and 0.49% of total radioactivity, respectively). Telmisartan is metabolized by conjugation to form a pharmacologically inactive acyl glucuronide; the glucuronide of the parent compound is the only metabolite that has been identified in human plasma and urine.

Indications:

Hypertension

Treatment of essential hypertension in adults

Cardiovascular prevention

Reduction of cardiovascular morbidity in adults with:

Manifest atherosclerotic cardiovascular disease (history of coronary heart disease, stroke, or peripheral arterial disease) or

Type 2 diabetes mellitus with documented target organ damage

Dosage and administration

Hypertension

Dosage must be individualized. The usual starting dose of Telmisartan tablets is 40 mg once a day. Blood pressure response is dose-related over the range of 20 to 80 mg. Most of the antihypertensive effect is apparent within 2 weeks and maximal reduction is generally attained after 4 weeks. When additional blood pressure reduction beyond that achieved with 80 mg telmisartan is required, a diuretic may be added.

No initial dosage adjustment is necessary for elderly patients or patients with renal impairment, including those on hemodialysis. Patients on dialysis may develop orthostatic hypotension; their blood pressure should be closely monitored.

Telmisartan tablets may be administered with other antihypertensive agents

Telmisartan tablets may be administered with or without food

Cardiovascular Risk Reduction

The recommended dose of Telmisartan tablets is 80 mg once a day and can be administered with or without food. It is not known whether doses lower than 80 mg of telmisartan are effective in reducing the risk of cardiovascular morbidity and mortality.

When initiating Telmisartan therapy for cardiovascular risk reduction, monitoring of blood pressure is recommended, and if appropriate, adjustment of medications that lower blood pressure may be necessary.

Contraindications

Telmisartan is contraindicated in patients with known hypersensitivity (e.g., anaphylaxis or angioedema) to telmisartan or any other component of this product.

Dosage forms and Strengths

40 mg, White to off white colour, oval shaped, biconvex uncoated tablets with score line on one side and plain on other side

80 mg, White to off white colour, oval shaped, biconvex uncoated tablets with score line on one side and plain on other side

warnings and precautions

Pregnancy

Angiotensin II receptor antagonists should not be initiated during pregnancy. Unless continued angiotensin II receptor antagonist therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with angiotensin II receptor antagonists should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Hepatic impairment

Telmisartan is not to be given to patients with cholestasis, biliary obstructive disorders or severe hepatic impairment. Since telmisartan is mostly eliminated with the bile. These patients can be expected to have reduced hepatic clearance for telmisartan. Telmisartan should be used only with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment.

Renovascular hypertension

There is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency when patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney are treated with medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system.

Renal impairment and kidney transplantation

When Telmisartan is used in patients with impaired renal function, periodic monitoring of potassium and creatinine serum levels is recommended. There is no experience regarding the administration of Telmisartan in patients with recent kidney transplantation.

Intravascular hypovolaemia

Symptomatic hypotension, especially after the first dose of Telmisartan, may occur in patients who are volume and/or sodium depleted by vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea, or vomiting. Such conditions should be corrected before the administration of Telmisartan. Volume and/or sodium depletion should be corrected prior to administration of Telmisartan.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aiskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aiskiren is therefore not recommended. If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Other conditions with stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system

In patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis), treatment with medicinal products that affect this system such as telmisartan has been associated with acute hypotension, hyperazotaemia, oliguria, or rarely acute renal failure.

Primary aldosteronism

Patients with primary aldosteronism generally will not respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of telmisartan is not recommended.

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy

As with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Diabetic patients treated with insulin or antidiabetics

In these patients hypoglycaemia may occur under telmisartan treatment. Therefore, in these patients an appropriate blood glucose monitoring should be considered; a dose adjustment of insulin or antidiabetics may be required, when indicated.

Hyperkalaemia

The use of medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system may cause hyperkalaemia.

In the elderly, in patients with renal insufficiency, in diabetic patients, in patients concomitantly treated with other medicinal products that may increase potassium levels, and/or in patients with intercurrent events, hyperkalaemia may be fatal.

Before considering the concomitant use of medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, the benefit/risk ratio should be evaluated.

The main risk factors for hyperkalaemia to be considered are:

- Diabetes mellitus, renal impairment, age (>70 years)

- Combination with one or more other medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system and/or potassium supplements. Medicinal products or therapeutic classes of medicinal products that may provoke hyperkalaemia are salt substitutes containing potassium, potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors), heparin, immunosuppressives (cyclosporin or tacrolimus), and trimethoprim. Intercurrent events, in particular dehydration, acute cardiac decompensation, metabolic acidosis, worsening of renal function, sudden worsening of the renal condition (e.g. infectious diseases), cellular lysis (e.g. acute limb ischaemia, rhabdomyolysis, extend trauma).

Close monitoring of serum potassium in at risk patients is recommended.

Sorbitol

This medicinal product contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take Telmisartan.

Ethnic differences

As observed for angiotensin converting enzyme inhibitors, telmisartan and the other angiotensin II receptor antagonists are apparently less effective in lowering blood pressure in black people than in non-blacks, possibly because of higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.

Other

As with any antihypertensive agent, excessive reduction of blood pressure in patients with ischaemic cardiopathy or ischaemic cardiovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Digoxin

When telmisartan was co-administered with digoxin, median increases in digoxin peak plasma concentration (49%) and in trough concentration (20%) were observed. When initiating, adjusting, and discontinuing telmisartan, monitor digoxin levels in order to maintain levels within the therapeutic range.

Lithium

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin II receptor antagonists including TELMISARTAN. Therefore, monitor serum lithium levels during concomitant use.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors):

In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or with compromised renal function, co-administration of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, with angiotensin II receptor antagonists, including telmisartan, may result in deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Monitor renal function periodically in patients receiving telmisartan and NSAID therapy.

Ramipril and Ramiprilat: Co-administration of telmisartan 80 mg once daily and ramipril 10 mg once daily to healthy subjects increases steady-state C_{max} and AUC of ramipril 2.3- and 2.1-fold, respectively, and C_{max} and AUC of ramiprilat 2.4- and 1.5-fold, respectively. In contrast, C_{max} and AUC of telmisartan decrease by 31% and 16%, respectively. When co-administering telmisartan and ramipril, the response may be greater because of the possibly additive pharmacodynamic effects of the combined drugs, and also because of the increased exposure to ramipril and ramiprilat in the presence of telmisartan. Concomitant use of telmisartan and ramipril is not recommended. Other Drugs: Co-administration of telmisartan did not result in a clinically significant interaction with acetaminophen, amlodipine, glyburide, simvastatin, hydrochlorothiazide, warfarin, or ibuprofen. Telmisartan is not metabolized by the cytochrome P450 system and had no effects *in vitro* on cytochrome P450 enzymes, except for some inhibition of CYP2C19. Telmisartan is not expected to interact with drugs that inhibit cytochrome P450 enzymes; it is also not expected to interact with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes, except for possible inhibition of the metabolism of drugs metabolized by CYP2C19.

Use in specific population

Pregnancy: Teratogenic Effects, Pregnancy Categories C (first trimester) and D (second and third trimesters)

Nursing Mothers: It is not known whether telmisartan is excreted in human milk, but telmisartan was shown to be present in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, decide whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the total number of patients receiving Telmisartan in hypertension clinical studies, 551 (19%) were 65 to 74 years of age and 130 (4%) were 75 years or older. No overall differences in effectiveness and safety were observed in these patients compared to younger patients and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Hepatic Insufficiency: Monitor carefully and up-titrate slowly in patients with biliary obstructive disorders or hepatic insufficiency.

Adverse Reactions: Summary of the safety profile: Serious adverse drug reactions include anaphylactic reaction and angioedema which may occur rarely (> 1/10,000 to <1/1,000), and acute renal failure. The overall incidence of adverse reactions reported with telmisartan was usually comparable to placebo (41.4 % vs 43.9 %) in controlled trials in patients treated for hypertension. The incidence of adverse reactions was not dose related and showed no correlation with gender, age or race of the patients. The safety profile of telmisartan in patients treated for the reduction of cardiovascular morbidity was consistent with that obtained in hypertensive patients. The adverse reactions listed below have been accumulated from controlled clinical trials in patients treated for hypertension and from post-marketing reports. The listing also takes into account serious adverse reactions and adverse reactions leading to discontinuation reported in three clinical long-term studies including 21,642 patients treated with telmisartan for the reduction of cardiovascular morbidity for up to six years. Tabulated list of adverse reactions: **Adverse reactions have been ranked under headings of frequency using the following convention: very common (> 1/10); common (> 1/100 to <1/10); uncommon (> 1/1,000 to <1/10,000); rare (> 1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.** Infections and infestations: **Uncommon: Urinary tract infection including cystitis, upper respiratory tract infection including pharyngitis and sinusitis, Rare: Sepsis including fatal outcome**

1) **Blood and the lymphatic system disorders:** Uncommon: Anaemia, Rare: Eosinophilia, thrombocytopenia, 2) **Immune system disorders:** Rare: Anaphylactic reaction, hypersensitivity, 3) **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Hyperkalaemia, Rare: Hypoglycaemia (in diabetic patients), 4) **Psychiatric disorders:** Uncommon: Insomnia, depression, Rare: Anxiety, 5) **Nervous system disorders:** Uncommon: Syncope, Rare: Somnolence, 6) **Eye disorders:** Rare: Visual disturbance, 7) **Ear and labyrinth disorders:** Uncommon: Vertigo, 8) **Cardiac disorders:** Uncommon: Bradycardia, Rare: Tachycardia, 9) **Vascular disorders:** Uncommon: Hypotension, orthostatic hypotension, 10) **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Uncommon: Dyspnoea, cough, Very rare: Interstitial lung disease, 11) **Gastrointestinal disorders:** Uncommon: Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, vomiting, Rare: Dry mouth, stomach discomfort, dysgeusia, 12) **Hepato-biliary disorders:** Rare: Hepatic function abnormal/liver disorder, 13) **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Uncommon: Pruritus, hyperhidrosis, rash, Rare: Angioedema (also with fatal outcome), eczema, erythema, urticaria, drug eruption, toxic skin eruption, 14) **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Uncommon: Back pain (e.g. sciatica), muscle spasms, myalgia, Rare: Arthralgia, pain in extremity, tendon pain (tendinitis like symptoms), 15) **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Renal impairment including acute renal failure, 16) **General disorders and administration site conditions:** Uncommon: Chest pain, asthenia (weakness), Rare: Influenza-like illness, 17) **Investigations:** Uncommon: Blood creatinine increased, Rare: Haemoglobin decreased, blood uric acid increased, hepatic enzyme increased, blood creatine phosphokinase increased

Description of selected adverse reactions:

Sepsis: In the PROFESS trial, an increased incidence of sepsis was observed with telmisartan compared with placebo. The event may be a chance finding or related to a mechanism currently not known.

Hypotension: This adverse reaction was reported as common in patients with controlled blood pressure who were treated with telmisartan for the reduction of cardiovascular morbidity on top of standard care.

Hepatic function abnormal / liver disorder: Most cases of hepatic function abnormal / liver disorder from post-marketing experience occurred in Japanese patients. Japanese patients are more likely to experience these adverse reactions.

Interstitial lung disease: Cases of interstitial lung disease have been reported from post-marketing experience in temporal association with the intake of telmisartan. However, a causal relationship has not been established.

Overdosage

Limited data are available with regard to overdosage in humans. The most likely manifestation of overdosage with Telmisartan tablets would be hypotension, dizziness and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted. Telmisartan is not removed by hemodialysis.

Special precautions for storage: Store in the original package below 30°C. Keep out of reach of Children.

Presentation: Alu-Alu blister of 3 x 10 Tablets

Alu/Alu Blister pack: 3 x 10 Tablets

Manufactured for:

Prisma Pharma FZE

P. O. Box 17269

Jebel Ali Free Zone

Dubai, U.A.E.

Manufactured by:

Bafna Pharmaceuticals Ltd.

147, Madhavaram Redhills High Rd

Grantlyon Village

Chennai - 600052, India

HYTAN - Registered Trademark of Prisma Holdings Ltd, Mauritius

® - Registered Trademark



BFT 446 LF

Length (210mm) x Height (297mm)

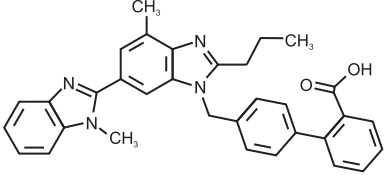
HYTAN[®]-40/80 COMPRIMÉS

(Comprimés de Telmisartan USP 40/80 mg)

Composition:

Hyten 40: Chaque comprimé non enrobé contient : Telmisartan USP 40 mg Hyten 80 : Chaque comprimé non enrobé contient : Telmisartan USP 80 mg

Description: Letelmisartan est un antagoniste non peptidique des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1). Le telmisartan est décrit chimiquement comme l'acide 4'-[(1,4'-diméthyl-2'-propyl)[2,6'-bi-1H-benzimidazol-1'-yl)méthyle]-[1,1'-biphényl]-2-carboxylique. Sa formule empirique est C33H30N4O2, son poids moléculaire est 514,63 et sa formule structurale est :



Le telmisartan est un solide blanc à légèrement jaunâtre. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans un intervalle pH de 3 à 9, peu soluble dans les acides forts (sauf dans l'acide chlorhydrique) et soluble dans les bases fortes. Le telmisartan est disponible en comprimés par administration orale, contenant 20 mg, 40 mg ou 80 mg de telmisartan. Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : hydroxyde de sodium, méglumine, povidone, sorbitol et stéarate de magnésium. Les comprimés de telmisartan sont hygroscopiques et nécessitent une protection contre l'humidité.

Mécanisme d'action: L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I dans une réaction catalysée par une enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE, kininase II). L'angiotensine II est le principal agent vasopresseur du système rénine-angiotensine, avec des effets qui comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et la libération de l'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. Le telmisartan bloque les effets vasoconstricteurs et sécréteurs d'aldostérone de l'angiotensine II en bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II au récepteur ATI dans de nombreux tissus, comme le muscle lisse vasculaire et les glandes surrénales. Son action est donc indépendante des voies de synthèse de l'angiotensine II. On trouve également un récepteur AT2 dans de nombreux tissus, mais l'AT2 n'est pas associé à l'homéostasie cardiovasculaire. Le telmisartan a une affinité beaucoup plus grande (>3 000 fois) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Le blocage du système rénine-angiotensine avec les inhibiteurs de l'ECA, qui inhibent la biosynthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I, est largement utilisé dans le traitement de l'hypertension. Les inhibiteurs de l'ECA inhibent également la dégradation de la bradykinine, une réaction également catalysée par l'ECA. Comme le telmisartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), il n'affecte pas la réponse à la bradykinine. On ne sait pas encore si cette différence a une pertinence clinique. Le telmisartan ne se lie pas aux autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire et ne les bloque pas. Le blocage du récepteur de l'angiotensine II inhibe la rétroaction régulatrice négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine, mais l'augmentation de l'activité plasmatique de la rénine et des taux circulants d'angiotensine II qui en résulte ne permet pas de surmonter l'effet du telmisartan sur la pression artérielle.

Pharmacocinétique: Après l'administration orale, les concentrations maximales (Cmax) de telmisartan sont atteintes de 0,5 à 1 heure après l'administration. Les aliments réduisent légèrement la biodisponibilité du telmisartan, avec une réduction de laire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) d'environ 6 % avec le comprimé de 40 mg et d'environ 20 % après une dose de 160 mg. La biodisponibilité absolue du telmisartan dépend de la dose. Aux doses de 40 et 160 mg, la biodisponibilité était de 42 % et 58 %, respectivement. La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire sur la plage posologique de 20 à 160 mg, et les augmentations des concentrations plasmatiques (Cmax et ASC) sont plus importantes que proportionnelles lorsque les doses augmentent. Le telmisartan présente une cinétique de désintégration bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures. Les concentrations plasmatiques minimales de telmisartan administrées une fois par jour représentent environ 10 à 25 % des concentrations plasmatiques maximales. Le telmisartan a un indice d'accumulation dans le plasma de 1,5 à 2 après administration répétée d'une dose quotidienne.

Distribution: Le telmisartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (>99,5 %), principalement l'albumine et α1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur toute la plage de concentration atteinte avec les doses recommandées. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique une liaison tissulaire supplémentaire.

Métabolisme et élimination: Après l'administration intraveineuse ou orale de telmisartan marqué au 14C, la plus grande partie de la dose administrée (>97 %) a été éliminée inchangée dans les selles par excrétion biliaire ; on n'a trouvé que des quantités infimes dans l'urine (0,91 % et 0,49 % de la radioactivité totale, respectivement). Le telmisartan est métabolisé par conjugaison pour former un acylglucuronide pharmacologiquement inactif ; le glucuronide du composé parent est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma et l'urine humains.

Indications:

Hypertension

Traitement de l'hypertension essentielle chez l'adulte

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes atteints de :

Maladie cardiovasculaire athérombotique manifeste (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie artérielle périphérique) ou

Diabète sucré de type 2 avec dommages documentés aux organes cibles

Posologie et mode d'emploi

Hypertension

La posologie doit être individualisée. La dose initiale habituelle des comprimés de Telmisartan est de 40 mg une fois par jour. La plupart des effets de la tension artérielle sont apparents après 2 semaines et la réduction maximale est généralement atteinte après 4 semaines. Lorsqu'une réduction de la tension artérielle supérieure à celle obtenue avec 80 mg de telmisartan est nécessaire, on peut ajouter un diurétique.

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux qui sont sous hémodialyse. Les patients sous dialyse peuvent développer une hypotension orthostatique ; leur tension artérielle doit être surveillée de près.

Le telmisartan en comprimés peut être administré avec d'autres agents antihypertenseurs

Les comprimés de telmisartan peuvent être administrés avec ou sans nourriture

Réduction des risques cardiovasculaires

La dose recommandée des comprimés de Telmisartan est de 80 mg une fois par jour et peut être administrée avec ou sans nourriture. On ignore si des doses inférieures à 80 mg de telmisartan sont efficaces pour réduire le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires

Lors de l'instauration d'un traitement par Telmisartan pour la réduction du risque cardiovasculaire, il est recommandé de surveiller la tension artérielle et, le cas échéant, d'ajuster les médicaments qui abaissent la tension artérielle au besoin

Contre-indications:

Le telmisartan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue (p. ex. anaphylaxie ou œdème de Quincke) au telmisartan ou à tout autre composant de ce produit

Formes posologiques et concentrations

40 mg, de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, comprimés biconvexes non enrobés avec ligne de séparation d'un côté et uni de l'autre côté. 80 mg, de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, comprimés biconvexes non enrobés avec ligne de séparation d'un côté et uni de l'autre côté.

AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTIONS:

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être amorcés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit jugée essentielle, les patients qui planifient une grossesse doivent être remplacés par d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil d'innocuité est établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'un diagnostic de grossesse est posé, le traitement avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être interrompu immédiatement et, le cas échéant, un autre traitement doit être entrepris.

Insuffisance hépatique

Le telmisartan ne doit pas être administré aux patients atteints de cholestase, de troubles biliaires obstructifs ou d'insuffisance hépatique grave, puisque le telmisartan est en grande partie éliminé avec la bile. On peut s'attendre à ce que ces patients présentent une clairance hépatique réduite pour le telmisartan. Le telmisartan ne doit être administré qu'avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'hypertension rénovasculaire

Le risque d'hypertension grave et d'insuffisance rénale est accru lorsque les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère à un seul rein fonctionnel sont traités avec des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque le telmisartan est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller périodiquement les taux sériques de potassium et de créatinine. Il n'existe aucune expérience concernant l'administration du telmisartan chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hypovolémie intravasculaire

Une hypotension symptomatique, surtout après la première dose de Telmisartan, peut survenir chez les patients dont le volume et/ou le sodium sont diminués par un traitement diurétique vigoureux, une restriction en sel alimentaire, la diarrhée ou des vomissements. De telles conditions doivent être corrigées avant l'administration du Telmisartan. Le volume et/ou la déplétion en sodium doivent être corrigés avant l'administration du Telmisartan.

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

Il a été démontré que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'alsrénine augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du RAAS par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'alsrénine n'est donc pas recommandé. Si un traitement à double blocage est jugé absolument nécessaire, il ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Autres conditions avec stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent principalement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave ou d'insuffisance rénale sous-jacente, y compris la sténose artérielle rénale), le traitement avec des médicaments qui affectent ce système comme le telmisartan est associé à une hypotension aiguë, une hyperzotémie, une oligurie, voire rarement à un échec rénal aigu.

Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation du telmisartan n'est pas recommandée.

Sténose valvulaire aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme pour les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Les patients diabétiques traités avec de l'insuline ou des anti-diabétiques

Chez ces patients, l'hypoglycémie peut survenir sous traitement au telmisartan. Par conséquent, chez ces patients, une surveillance appropriée de la glycémie devrait être envisagée ; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut être nécessaire, le cas échéant.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone peut provoquer une hyperkaliémie.

Chez les personnes âgées, les patients souffrant d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium et/ou les patients présentant des événements intercurrents, l'hyperkaliémie peut être mortelle.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, il convient d'évaluer le rapport bénéfice-risque.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à considérer sont les suivants:

- Diabète sucré, insuffisance rénale, âge (>70 ans)

- Combinaison avec un ou plusieurs autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou les suppléments de potassium. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments qui peuvent provoquer l'hyperkaliémie sont des substitués salins contenant du potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, des héparines, des immunosuppresseurs (cyclosporine ou tacrolimus) et du triméthoprim.

- Événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, aggravation de la fonction rénale, aggravation soudaine de l'affection rénale (par ex. maladies infectieuses), lyse cellulaire (par ex. ischémie aiguë des membres, rhabdomyolyse, traumatisme étendu)

Il est recommandé de surveiller étroitement le taux de potassium sérique chez les patients à risque.

Le sorbitol

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne devraient pas prendre le telmisartan.

Les différences ethniques

Comme on l'a observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont apparemment moins efficaces pour abaisser la tension artérielle chez les Noirs que chez les non Noirs, peut-être en raison de la prévalence accrue des états hypertendus de faible taux de rénine dans la population noire.

Autre

Comme pour tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un AVC.

Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La digoxine

Lorsque le telmisartan a été administré en concomitance avec la digoxine, on a observé des augmentations médianes des concentrations plasmatiques maximales (49 %) et minimales (20 %) de la digoxine. Lors de l'instauration, de l'ajustement et de l'arrêt du telmisartan, surveiller les taux de digoxine afin de les maintenir dans la plage thérapeutique.

Le lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été signalées pendant l'administration concomitante de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont TELMISARTAN. Par conséquent, surveiller les concentrations sériques de lithium pendant l'utilisation concomitante.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2):

Chez les patients âgés, présentant une hypovolémie (y compris ceux qui suivent un traitement diurétique) ou une insuffisance rénale, l'administration concomitante d'AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le telmisartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, voire une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients traités par le telmisartan et les AINS.

Ramipril et Ramipril : L'administration concomitante de 80 mg de telmisartan une fois par jour et de 10 mg de ramipril une fois par jour à des sujets sains augmente le Cmax et l'AUC du ramipril 2,3 et 2,1 fois, respectivement, et celles du ramiprilil 2,4 et 1,5 fois, respectivement. En revanche, la Cmax et l'AUC du telmisartan diminuent respectivement de 91 % et 16 %. Lorsque le telmisartan et le ramipril sont administrés en concomitance, la réponse peut être plus importante en raison des effets pharmacodynamiques additifs possibles des médicaments combinés et de l'exposition accrue au ramipril et au ramiprilil en présence du telmisartan. L'emploi concomitant du telmisartan et du ramipril n'est pas recommandé. Autres médicaments : L'administration concomitante de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative avec l'acétaminophène, l'amiodopine, le glyburide, la simvastatine, l'hydrochlorothiazide, la warfarine ou l'ibuprofène. Le telmisartan n'est pas métabolisé par le système du cytochrome P450 et n'a eu aucun effet in vitro sur les enzymes du cytochrome P450, sauf une inhibition du CYP2C19. Le telmisartan ne devrait pas interagir avec les médicaments qui inhibent les enzymes du cytochrome P450 ; il ne devrait pas non plus interagir avec les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, sauf en cas d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP2C19.

Utilisation dans une population spécifique

Grossesse Effets tératogènes, catégories de grossesse C (premier trimestre) et D (deuxième et troisième trimestres)

Mères qui allaitent On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait humain, mais il a été démontré que le telmisartan est présent dans le lait des rates qui allaitent. En raison de la possibilité d'effets indésirables sur le nourrisson, décider s'il faut cesser l'allaitement ou cesser le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Utilisation pédiatrique L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Usage à des fins gériatriques

Sur le nombre total de patients recevant le Telmisartan dans les études cliniques sur l'hypertension, 551 (19 %) étaient âgés de 65 à 74 ans et 130 (4 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale d'efficacité et d'innocuité n'a été observée chez ces patients par rapport aux patients plus jeunes, et d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut être écartée.

Insuffisance hépatique Surveiller attentivement et remonter lentement chez les patients atteints de troubles obstructifs biliaires ou d'insuffisance hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES: Résumé du profil d'innocuité : Les réactions indésirables graves aux médicaments comprennent les réactions anaphylactiques et l'œdème de Quincke, qui peuvent survenir rarement (≥ 1/10 000 à <1/1 000), et l'insuffisance rénale aiguë. L'incidence globale des réactions indésirables signalées avec le telmisartan était habituellement comparable au placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les essais contrôlés menés chez des patients traités pour hypertension. L'incidence des effets indésirables n'était pas liée à la dose et ne montrait aucune corrélation avec le sexe, l'âge ou la race des patients. Le profil d'innocuité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était conforme à celui obtenu chez les patients hypertendus ; les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été cumulés à partir d'essais cliniques contrôlés chez des patients traités pour hypertension et de rapports post-commercialisation. La liste tient également compte des effets indésirables graves et des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement signalés dans trois études cliniques de longue durée, dont 21 642 patients traités par le telmisartan pour réduire la morbidité cardiovasculaire pendant une période maximale de six ans. Liste tabulée des effets indésirables. **Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000 à <1/100) ; rares (≥ 1/10 000 à <1/1 000) ; rares (≥ 1/10 000 à <1/1 000) ; très rares (<1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.** Infections et contaminations : Peu commun : Infection des voies urinaires, y compris cystite, infection des voies respiratoires supérieures, y compris pharyngite et sinusite. **Rare : Septicémie, y compris issue fatale**

1) Le sang et les troubles du système lymphatique : Peu commun Anémie Rare : Éosinophilie, thrombocytopénie 2) **Troubles du système immunitaire : Rare : Réaction anaphylactique, hypersensibilité** 3) **Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu commun : Hyperkaliémie, Rare : Hypoglycémie (chez les patients diabétiques), 4) **Troubles psychiatriques : Peu commun : Insomnie, dépression, Rare : Anxiété, 5) **Troubles du système nerveux : Peu commun : Syncope, Rare : Somnolence** 6) **Troubles oculaires : Rare : Troubles de l'acuité visuelle**, 7) **Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Peu commun : Vertige**, 8) **Troubles cardiaques : Peu commun : Bradycardie, Rare : Tachycardie**, 9) **Troubles vasculaires : Peu commun : Hypotension, hypotension orthostatique**, 10) **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Peu commun : Dyspnée, toux, Très rare : Maladie pulmonaire interstitielle**, 11) **Troubles gastro-intestinaux : Peu commun : Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence, vomissements, rare : Sécheresse de la bouche, incontinence à l'estomac, dysgueusie**, 12) **Troubles hépto-biliaires**: Rare : Fonction hépatique anormale/trouble hépatique, 13) **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Peu commun : Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée, Rare : (Œdème de Quincke (également avec issue fatale), eczéma, érythème, urticaire, éruption de médicaments, éruption cutanée toxique), 14) **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**: Peu commun : Douleurs dorsales (p. ex. sciatique), spasmes musculaires, myalgie, myalgie. **Rare : Arthralgie, douleur aux extrémités, douleur aux tendons (symptômes semblables à ceux d'une tendinite)** 15) **Troubles rénaux et urinaires : Peu fréquents : Insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale aiguë**, 16) **Troubles généraux et affections au point d'administration : Peu fréquents : Douleur thoracique, asthénie (faiblesse), Rare : Maladie de type grippal**, 17) **Enquêtes : Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine, Rare : L'hémoglobine a diminué, l'acide urique sanguin a augmenté, l'enzyme hépatique a augmenté, la créatine sanguine phosphokinase a augmenté********

Description des effets indésirables sélectionnés:

Septicémie: Dans l'étude PROFESS, on a observé une incidence accrue de septicémie avec le telmisartan comparativement au placebo. L'événement peut être une découverte fortuite ou être lié à un mécanisme actuellement inconnu.

L'hypotension: Cet effet indésirable a été signalé comme étant fréquent chez les patients dont la tension artérielle était contrôlée et qui recevaient du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des soins standard.

Fonction hépatique anormale / trouble hépatique: La plupart des cas d'anomalies de la fonction hépatique ou de troubles hépatiques observés après la commercialisation du produit sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles d'éprouver ces effets indésirables.

Maladie pulmonaire interstitielle: Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés après la commercialisation en association temporelle avec la prise de telmisartan. Toutefois, aucun lien de causalité n'a été établi.

SURDOSAGE

On dispose de peu de données sur le surdosage chez l'humain. La manifestation la plus probable d'un surdosage avec les comprimés de Telmisartan serait l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie ; la bradycardie pourrait se manifester par une stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Précautions particulières de stockage: Conserver dans l'emballage d'origine à une température inférieure à 30°C. Tenir hors de portée des enfants.

Présentation: Bliстер Alu-Alu de 3 x 10 comprimés

Alu/Alu Emballage blister: 3 x 10 Comprimés

Fabriqué pour:

Prisma Pharma FZE

P. O. Box 17269

Jebel Ali Free Zone

Dubai, U.A.E.

Fabriqué par:

Bafna Pharmaceuticals Ltd.

147, Madhavaram Redhills High Rd

Grantlyon Village

Chennai - 600052, India

HYTAN - Registered Trademark of Prisma Holdings Ltd, Mauritius

® - Registered Trademark



BFT 446 LF

Length (210mm) x Height (297mm)