

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

TELMIKAA AM (Telmisartan et Amlodipine Comprimés)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé bicouche contient:

Telmisartan BP 40 mg.

Amlodipine Bésilate BP équivalent à Amlodipine 5 mg.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé,

Comprimé bicouche non enrobé de couleur blanche à blanc cassé et rose clair, rond, plat avec des bords biseautés, avec une barre de cassure sur une couche rose clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques:

TELMIKAA AM est indiqué dans le traitement de l'hypertension.

4.2 Posologie et Administration:

La dose recommandée est un comprimé de TELMIKAA AM une fois par jour. La posologie doit être individualisée et peut être augmentée après au moins 2 semaines. La plupart de l'effet antihypertenseur est apparent dans 2 semaines et la réduction maximale est généralement atteinte après 4 semaines. La dose maximale recommandée de Telmisartan/Amlodipine en comprimés est de 80/10 mg une fois par jour. Elle peut se prendre avec ou sans repas. Comme thérapie complémentaire pour les patients ayant l'hypertension non contrôlée en juste proportion par la monothérapie Antihypertensive. TELMIKAA AM en comprimés peut être utilisé pour fournir la baisse supplémentaire de la tension artérielle pour les patients non adéquatement contrôlés avec Amlodipine (ou un autre antagoniste calcique de la dihydropyridine) seul ou avec le Telmisartan (ou un autre antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) seul.

Les patients traités avec 10 mg d'Amlodipine qui éprouvent l'une des réactions indésirables limitant la dose tel que l'œdème, peuvent être commutés à TELMIKAA AM 40/5 mg comprimés une fois par jour, réduisant la dose d'Amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Posologie dans les Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique initial n'est exigé pour les patients ayant l'insuffisance rénale légère ou modérée. Titrez lentement chez les patients ayant l'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance Hépatique

Chez la plupart des patients, amorcez le traitement d'Amlodipine à 2.5 mg. Titrez lentement chez les patients ayant l'insuffisance hépatique.

Patients âgés de 75 Ans et Plus

chez la plupart des patients, amorcez le traitement d'Amlodipine à 2,5 mg. Titrez lentement chez les patients âgés de 75 ans et plus.

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

4.3 Contre-indications

TELMIKAA AM est contre-indiqué chez les patients ayant l'hypersensibilité connue au Telmisartan ou à l'Amlodipine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation Pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine angiotensine-aldostérone (par exemple, les patients ayant l'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement avec des antagonistes de récepteur de l'angiotensine a été associé à l'oligurie et/ou l'azotémie progressif et (rarement) à l'insuffisance rénale aiguë et/ou la mort. On peut prévoir des résultats semblables chez les patients traités avec le Telmisartan.

Dans les études des inhibiteurs ECA chez les patients ayant la sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale, les augmentations de la créatinine sérique ou l'azote d'urée sanguin ont été observées. Il n'y a eu aucune utilisation à long terme de Telmisartan chez les patients ayant la sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale mais un effet semblable à celui observé avec les inhibiteurs ECA doit être anticipé.

Insuffisance Hépatique

Comme la grande partie de Telmisartan est éliminée par l'excrétion biliaire, les patients ayant des troubles obstructifs biliaires ou d'insuffisance hépatique peuvent s'attendre à avoir une clairance réduite. Chez les patients ayant l'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques de Telmisartan sont augmentées et la biodisponibilité absolue s'approche de 100%. L'Amlodipine est largement métabolisé par le foie et la demi-vie d'élimination plasmatique est de 56 heures chez les patients ayant l'insuffisance hépatique. TELMIKAA AM doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Utilisation chez les Patients ayant l'Insuffisance cardiaque congestive : En général, les antagonistes de canaux calciques doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant l'insuffisance cardiaque.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions / combinaisons non recommandées / combinaisons à prendre en compte :

Telmisartan

Digoxine : Lorsque le Telmisartan a été co-administré avec digoxine, des augmentations moyennes du pic de concentration plasmatique de digoxine (49%) et de la concentration basse (20%) ont été observées. Il est par conséquent, recommandé que les taux de digoxine soient surveillés pendant l'initiation, l'ajustement, et l'interruption de Telmisartan pour éviter une possible sur- ou sous-numérisation.

Lithium : Les augmentations réversibles de concentrations sériques de lithium et la toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante du lithium avec les antagonistes de récepteur de l'angiotensine II y compris le Telmisartan. Par conséquent, contrôler les taux sériques de lithium pendant l'utilisation concomitante.

Autres Médicaments : la Co-administration du Telmisartan n'a pas entraîné une interaction cliniquement significative avec le paracétamol, l'Amlodipine, glyburide, simvastatine, hydrochlorothiazide, warfarine, ou l'ibuprofène. Le Telmisartan n'est pas métabolisé par le système cytochrome P450 et n'avait aucun effet in vitro sur les enzymes de cytochrome P450, à part quelques inhibitions de CYP2C19. Le Telmisartan ne peut pas interagir avec des médicaments qui inhibent les enzymes du cytochrome P450; il n'est également pas prévu pour interagir avec des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, à part l'inhibition possible du métabolisme des médicaments métabolisés par CYP2C19.

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

Amlodipine

L'amlodipine a été administré sans risque avec les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les nitrates à action prolongée, la nitroglycérine sublinguale, la digoxine, la warfarine, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les antibiotiques et les médicaments hypoglycémiques oraux. L'Amlodipine n'a pas d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique ou pharmacodynamiques des produits suivants : atorvastatine, digoxine, warfarine.

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénineangiotensine peuvent causer la morbidité foetale et néonatale et la mort lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. L'Oligohydramnios a également été rapporté, résultant vraisemblablement de la fonction rénale foetale diminuée. Lorsque la grossesse est détectée, TELMIKAA AM doit être interrompu dès que possible.

Rarement, aucune autre alternative à un antagoniste de récepteur de l'angiotensine II ne sera trouvée. Dans ces cas rares, les mères doivent être informées des dangers potentiels à leurs foetus et des échographies en série doivent être effectuées pour évaluer l'environnement intra-amniotique. Si l'oligohydramnios est observé, TELMIKAA AM doit être interrompu à moins d'être considéré comme vital pour la mère.

Allaitement

On ne sait pas si le Telmisartan ou l'Amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. En l'absence de ces informations, il est recommandé que l'allaitement soit interrompu pendant l'administration de TELMIKAA AM.

4.7 Effets sur la capacité à conduire ou manipuler les machines

Effet nul ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'association Telmisartan et Amlodipine est généralement bien tolérée. Des réactions indésirables étaient généralement de nature légère et passagère et ont seulement rarement exigé l'arrêt du traitement. Les raisons les plus fréquentes à l'arrêt du traitement par TELMIKAA AM comprimés étaient l'oedème périphérique, le vertige et hypotension (chacun $\leq 0,5\%$). La fréquence de réactions indésirables n'a pas été liée au genre, l'âge, ou la race.

4.9 Surdosage

Telmisartan

Les données limitées sont disponibles en ce qui concerne le surdosage chez les humains. Les manifestations les plus probables du surdosage avec les comprimés de Telmisartan seraient l'hypotension, le vertige et la tachycardie; la bradycardie pourrait survenir de la stimulation parasympathique (vagale). Si l'hypotension symptomatique devait survenir, le traitement de soutien doit être institué. Le Telmisartan n'est pas enlevé par l'hémodialyse.

Amlodipine

Si le surdosage massif doit survenir, le contrôle cardiaque et respiratoire actif doit être institué. L'évaluation fréquente de la tension artérielle est essentielle. Si l'hypotension survient, l'assistance cardiovasculaire incluant l'élévation des extrémités et l'administration judicieuse de liquides doit être amorcée. Si l'hypotension ne répond toujours pas à ces mesures conservatrices, l'administration des

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

vasopresseurs (comme phényléphrine) doit être prise en compte avec l'attention au volume circulant et la production d'urine. Le calcium gluconate intraveineux peut aider à renverser les effets du blocage de l'entrée du calcium. Comme Amlodipine est fortement lié à la protéine, l'hémodialyse ne sera probablement pas d'un avantage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Telmisartan

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I dans une réaction catalysée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, kinase II). L'angiotensine II est le principal agent presseur du système rénine angiotensine, avec les effets qui comprennent la vasoconstriction, stimulation de la synthèse et libération de l'aldostérone, stimulation cardiaque, réabsorption rénale du sodium. Le telmisartan bloque les effets vasoconstricteurs et sécrétoires d'aldostérone de l'angiotensine II en bloquant sélectivement la fixation de l'angiotensine II au récepteur AT1 dans plusieurs tissus, tels que les muscles lisses vasculaires et les glandes surrénales. Son action est par conséquent indépendante des parcours de la synthèse de l'angiotensine II. Il y a également un récepteur d'AT2 retrouvé dans plusieurs tissus, mais l'AT2 n'est pas connu pour être associé à l'homéostasie cardiovasculaire. Le telmisartan a beaucoup plus d'affinité (> 3000 plis) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2.

Le blocus du système angiotensine rénine avec les inhibiteurs 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 d'ECA inhibent également la dégradation de la bradykinine, une réaction également catalysée par l'ECA. Parce que le telmisartan n'inhibe pas l'ECA (kinase II), il n'affecte pas la réponse à la bradykinine. L'on ne sait pas encore si cette différence a une pertinence clinique. Le telmisartan ne se fixe pas à, ni ne bloque d'autres récepteurs d'hormone ou canaux d'ion connu comme étant important dans la régulation cardiovasculaire. Le blocus du récepteur de l'angiotensine II inhibe la rétroaction négative régulatrice de l'angiotensine II sur la sécrétion rénine, mais l'augmentation de l'activité plasmatique rénine et du taux de l'angiotensine en circulation qui en résulte ne triomphe pas de l'effet de telmisartan sur la tension artérielle.

Amlodipine

L'amlodipine est un antagoniste calcique de la dihydropyridine qui inhibe l'influx transmembrane des ions de calcium dans le muscle lisse vasculaire et le muscle cardiaque. Des données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois à la dihydropyridine et aux sites de liaison non-dihydropyridine. Les processus contractiles du muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire sont dépendants du mouvement des ions calciques extracellulaires dans ces cellules à travers des canaux d'ion spécifiques. L'amlodipine inhibe l'influx d'ion calcique à travers des membranes cellulaires sélectivement, avec un effet plus grand sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur les cellules du muscle cardiaque. Les effets négatifs inotropiques peuvent être détectés in vitro mais on n'a pas vu de tels effets chez les animaux sains aux doses thérapeutiques. La concentration sérique du calcium n'est pas affectée par l'amlodipine. Dans l'éventail de pH physiologique, l'amlodipine est un composé ionisé ($pK_a=8,6$) et son interaction cinétique avec le récepteur du canal calcique se caractérise par un taux graduel d'association et de dissociation avec le site de liaison du récepteur, aboutissant à un début graduel de l'effet.

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Telmisartan

Après administration orale, les concentrations maximales (C_{max}) de telmisartan sont atteintes en 0,5-1 heure après la dose. L'alimentation réduit légèrement la biodisponibilité du telmisartan, avec une réduction de l'aire sous la courbe du temps de concentration plasmatique (ASC) d'environ 6% avec le comprimé à 40 mg et environ 20% après une dose de 160 mg. La biodisponibilité absolue du telmisartan est dose dépendante. A 40 et 160 mg la biodisponibilité était de 42% et 58% respectivement. La pharmacocinétique du telmisartan administré oralement n'est pas linéaire sur les doses de 20-120 mg, avec les augmentations proportionnelles supérieures des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) avec les doses croissantes. Le telmisartan montre les déclins cinétiques avec une demi-vie d'élimination terminale d'approximativement 24 heures. Les points bas des concentrations plasmatiques du telmisartan avec la dose d'une fois par jour sont d'environ 10- 25% du pic des concentrations plasmatiques. Le telmisartan a un index d'accumulation plasmatique de 1,5 à 2,0 sur les doses répétées d'une fois par jour. Le Telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), principalement à l'albumine et la glycoprotéine acide. Le volume de distribution pour le Telmisartan est d'environ 500 litres indiquant la liaison tissulaire supplémentaire. Les isoenzymes de cytochrome P450 ne sont pas impliqués dans le métabolisme de Telmisartan. Le Telmisartan est métabolisé par la conjugaison pour former l'acylglucuronide pharmacologiquement inactif; le glucuronide du composé parent est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma humain et l'urine. La clairance plasmatique totale du Telmisartan est > 800 ml/minutes. La demivie terminale et la clairance totale semblent être indépendantes de la dose.

Amlodipine

Les concentrations plasmatiques maximales de l'Amlodipine sont atteintes 6- 12 heures après l'administration de l'Amlodipine seul. La biodisponibilité absolue a été évaluée comme comprise entre 64% et 90%. La biodisponibilité de l'Amlodipine n'est pas modifiée par la présence des aliments. L'élimination plasmatique de l'Amlodipine est biphasée avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30-50 heures. Les niveaux plasmatiques de l'état stable de l'Amlodipine sont atteints après 7-8 jours de la prise quotidienne consécutive. Le volume apparent de distribution de l'Amlodipine est de 21 L/kg. Environ 93% de l'Amlodipine en circulation est lié aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus. L'Amlodipine est largement (environ 90 %) converti en métabolites inactif via le métabolisme hépatique avec 10% du composé parent et 60% des métabolites excrétés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

N'est pas applicable

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose Microcristalline (DC), Crospovidone, Méglumine, Hydroxyde de Sodium (pellets), Eau Purifiée, Polyvinylpyrrolidone K-30 (Povidone), Glycolate d'Amidon Sodique, Talc, Stéarate de Magnésium, Couleur Ponceau 4R, Alcool Isopropyl, Cellulose Microcristallin PH 112, dioxyde de silice Colloïdal (Silice Colloïdal Anhydre)

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

TELMIKAA AM

Telmisartan et Hydrochlorothiazide, Comprimés

6.3 Durée de conservation

24 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Disponible en boîte de 3 x 10 Comprimés.

6.6 Précautions spéciales d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Troikaa House, Commerce House – 1, Satya Marg,

Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, Gujarat, Inde

Tel: +91-79-26856242 / 43 / 44 / 45

Fax: +91-79-26856246

Email: regaffairs@troikaapharma.com

8 FABRICANT

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui,

Dehradun-248 197, Uttarakhand, India.

9 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mars 2024