

ARTWORK APPROVAL FORM

Product Name: TELMIRIDE-AM

Market: Francophone

Mfg. Location: Unit-1

400 mm

Utilisation de cette notice réservée à des professionnels de santé homologues, hôpitaux ou laboratoires
Notice d'information à l'utilisateur

TELMIRIDE-AM

Comprimé de telmisartan 40 mg + Amlodipine 5 mg
Chaque comprimé non pelliculé bicoche contient:
Telmisartan USP 40 mg
Bésilate d'amlodipine USP 5 mg
Excipients q.s.
Couleur: Bleu brillant Laque, oxyde de fer noir USP-NF et oxyde de fer jaune USP-NF

Forme pharmaceutique
Comprimé bicoche non pelliculé, bicoconvexe, en forme de capsule, ayant une couche est de couleur gris bleu et l'autre est de blanche à blanc cassé, au sein des deux faces.

Pharmacodynamique
Classe pharmacothérapeutique:
Telmisartan : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, Amlodipine : Bloqueurs des canaux calciques.

Mécanisme d'action
Telmisartan
Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 par rapport au récepteur AT2. Le telmisartan agit par la voie de filtration glomérulaire du flux plasmatique rénal efficace des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée.
Le telmisartan n'a pas d'effets pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont le cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux calciques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas de leur grande une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.
Amlodipine
L'amlodipine est un antagoniste du calcium appartenant à la famille des dihydropyridines ; elle inhibe l'échange transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet indirect direct du niveau de la base vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie à la fois aux sites de fixation des dihydropyridines et des non-dihydropyridines. L'amlodipine a un effet vasculaire relativement sélectif, avec un effet plus important sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur celles du muscle cardiaque.
Chez les patients hypertendus, une prise quotidienne unique permet d'obtenir une réduction clinique significative de la pression artérielle en position couchée ou debout sur l'ensemble du nyctémère. L'action progressive de l'amlodipine permet d'éviter les accès hypertenseurs.
Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du débit de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.
L'amlodipine est métabolisée dans le foie et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques. Elle peut être utilisée chez les patients présentant asthme, diabète ou goutte.

Pharmacocinétique
La vitesse et le taux d'absorption de telmisartan/amlodipine correspondent à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine administrés séparément.

Absorption
L'absorption du telmisartan est rapide même si la quantité absorbée varie. La biodisponibilité moyenne absolue du telmisartan est d'environ 50 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC_{0-∞}) d'environ 5 % pour une dose de 40 mg à 19 % environ pour une dose de 160 mg. À partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou au cours d'un repas.
Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes à 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution
Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 500 litres.
Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 100 litres. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circule est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Élimination
Le telmisartan est métabolisé par glucuronocouplage de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.
Le telmisartan est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisé dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination
La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est dans une moindre mesure. Faire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'augmentation de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.
Après administration orale (intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique de telmisartan est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).
L'élimination plasmatique de l'amlodipine est bi-exponentielle, avec une demi-vie terminale d'environ 30 à 50 heures, ce qui est cohérent avec une prise quotidienne unique. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Du pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Précautions d'emploi
Cette faible diminution de l'ASC du telmisartan ne devrait pas provoquer de réduction de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre les doses et les taux plasmatiques. La C_{max} et dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg. La pharmacocinétique de l'amlodipine est linéaire.

Population pédiatrique
Aucun autre médicament n'est disponible dans la population pédiatrique.

Sexe
Des différences ont été observées dans les concentrations plasmatiques de telmisartan, la C_{max} et l'ASC étant environ respectivement 3 à 2 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Précautions d'emploi
La pharmacocinétique du telmisartan n'est pas modifiée chez le sujet âgé.
Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques de telmisartan. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue du telmisartan de près de 100 %. La demi-vie d'élimination du telmisartan n'est pas modifiée chez les insuffisants hépatiques souffrant d'insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC.

Indications
TELMIRIDE-AM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
Traitement additif : TELMIRIDE-AM est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg seule.
Traitement substitutif : Les patients adultes qui prennent des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément peuvent les remplacer par des comprimés d'association à dose fixe de telmisartan et d'amlodipine contenant les mêmes doses de substances actives.

Posologie et mode d'administration
Posologie
La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé par jour.
La dose maximale recommandée est de deux comprimés par jour contenant 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine. Ce médicament est indiqué comme traitement au long cours.
L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplousse ou du jus de pamplousse n'est pas recommandée dans la mesure où la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs.

Traitement additif
L'association à dose fixe de telmisartan 40 mg et d'amlodipine 5 mg peut être administrée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'amlodipine 5 mg.
La bratou individuelle de la dose des composants (c'est-à-dire amlodipine et telmisartan) est recommandée avant le changement à l'association fixe. Un changement direct d'une monothérapie à une association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié. Les patients traités par 10 mg d'amlodipine qui présentent des effets indésirables liés à la dose lors que des oedèmes peuvent passer à la dose de 5 mg d'amlodipine et 40 mg de telmisartan par jour. Le telmisartan 40 mg et l'amlodipine 5 mg une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

Traitement substitutif
Chez les patients prenant des comprimés de telmisartan et d'amlodipine séparément, le traitement peut être remplacé par des comprimés d'association à dose fixe de telmisartan et d'amlodipine contenant les mêmes doses de substances actives dans un seul comprimé à prendre une fois par jour.
Patients âgés > 65 ans
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Il y a peu d'information disponible chez les patients très âgés.

Insuffisance rénale
L'insuffisance rénale est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou sous hémodialyse. L'association telmisartan/amlodipine doit être utilisée avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Contre-indications
TELMIRIDE-AM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'association telmisartan/amlodipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En ce qui concerne le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg une fois par jour.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'association telmisartan/amlodipine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie orale.

Contre-indications
Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients.

- Zéro et 3ème trimestres de la grossesse
- Obstruction biliaire et insuffisance hépatique sévère
- Choc (incluant les chocs cardiogéniques)
- Obstruction de la voie afférente du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde

L'utilisation concomitante de l'association telmisartan/amlodipine avec des médicaments contenant de l'alkalino est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) < 60 ml/min/1,73 m²).

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi
Grossesse
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être déblatés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et remplacé par un médicament approprié.
Insuffisance hépatique
Le telmisartan est éliminé majoritairement par voie biliaire. La clairance hépatique est susceptible d'être réduite chez les patients atteints d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique. Par ailleurs, comme avec tous les inhibiteurs calciques, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et les recommandations posologiques à suivre dans ce cas n'ont pas été établies. L'association telmisartan/amlodipine doit être administrée avec prudence chez ces patients.

Hypertension intracrânienne
En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypertension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale
Lorsque l'association telmisartan/amlodipine est administrée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le telmisartan et l'amlodipine ne sont pas dialysables.

Hypertension intracrânienne
Une hypertension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration, chez les patients présentant une hypertension ou une dystonie sociale, par exemple à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Si une hypertension survient au cours du traitement par l'association telmisartan/amlodipine, le patient doit être évalué sur la dose et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de mannitol physiologique. Le traitement peut être poursuivi à la dose recommandée de l'association.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association de telmisartan avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aldostérone augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aigu). En conséquence, les associations IEC-ARAII ou l'association IEC-ARAII avec l'association telmisartan/amlodipine sont contre-indiquées. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone
Chez les patients dont la fonction vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère, ou une atteinte rénale sous-jacente), y compris une sténose artérielle rénale, le traitement par des médicaments agissant sur ce système et à forte association à une hypertension aiguë, une hyperkaliémie, une oligurie, ou plus rarement, une insuffisance rénale aiguë.

Hypertension intracrânienne
Les patients atteints d'hypertension intracrânienne primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique
Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Risque instable infarctus du myocarde
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'association telmisartan/amlodipine dans l'angor instable et pendant un infarctus du myocarde, ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde.

Insuffisance cardiaque
Dans une étude au long cours menée avec amlodipine, contrôlée versus placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique non ischémique de la classe NYHA II ou III, l'association amlodipine n'a entraîné ni une augmentation des décès cardiovasculaires, ni une augmentation de l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne soit pas significative comparée au placebo.

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques
Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir au cours d'un traitement par telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients, une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie
L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie peut être fatale chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (notamment les diurétiques et les diurétiques osmotiques). Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice/risque doit être évalué.
Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :
• Le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans)
• L'association avec un ou plusieurs éléments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassiumique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassiumique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les récepteurs, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et les trinitrothymol.
• Les événements iatrogéniques, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une fièvre cellulaire (par exemple, schizémie aiguë et méningite, pneumonie, tuberculose, traumatisme étendu).
Le potassium sérique doit être étroitement contrôlé chez ces patients.

Autres précautions
Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction trop importante de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qui est essentiellement sans sodium.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Interactions connues à l'association
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
Associations à prendre en compte
Autres médicaments antihypertenseurs
La baisse de la pression artérielle induite par l'association telmisartan/amlodipine peut être accentuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.
Médicaments cotés d'un potentiel hypotenseur
Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, certains médicaments, par exemple le baclofène, l'aténolol, les neuroleptiques ou les antidépresseurs, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux de ce médicament. De plus, l'acétyl peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.
Cardiotoxiques (voir hyperkaliémie)
Réduction de l'effet antihypertenseur
INTERACTIONS LIÉES À L'AMLODIPINE
Associations déconseillées
Diurétiques d'épargne potassiumique et traitements de supplémentation potassiumique.
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients diabétiques ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, prudence chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Risque
Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASC-TASQ-2 et de la Cmax du ramipril et de l'augmentation de la fréquence clinique de cette observation n'est pas connue.

Associations à prendre en compte
Diurétiques
Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

INTERACTIONS LIÉES À L'AMLODIPINE
Associations à prendre en compte
Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du traitement en tenant compte de la sensibilité clinique de cette observation n'est pas connue.

Anticoagulants
Lors de l'utilisation concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (

