

ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: TELMIRIDE-40/80

Market: Francophone

Mfg. Location: Unit-1

Utilisation de cette notice réservée aux professionnels de santé homologues, hôpitaux ou laboratoires

Notice : Information de l'utilisateur

TELMIRIDE-40/TELMIRIDE-80

TELMIRIDE-40

Comprimé non pelliculé contient :

Teimisartan USP40 mg

Excipientsq.s.

TELMIRIDE-80

Comprimé non pelliculé contient :

Teimisartan USP80 mg

Excipientsq.s.

Forme pharmaceutique

TELMIRIDE-40

Comprimés non pelliculés, blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, unis des deux côtés.

TELMIRIDE-80

Comprimés non pelliculés, blancs à blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes, unis des deux côtés.

Nom chimique :

Acide 2-[(4-[(4-méthyl-6-(1-méthyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-propyl-1H-1,3-benzodiazol-1-yl)méthyl]phényl)benzoïque

Formule moléculaire : C₂₄H₂₄N₄O₂

Poids moléculaire : 514,63

Pharmacodynamique

Classe pharmacothérapeutique :

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, code ATC : C09CA07.

Mécanisme d'action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine. Chez l'humain, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle méditée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps (ASC_{0-∞}) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité / Non linéarité

Cette faible diminution de l'ASC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La Cmax, et dans une moindre mesure l'ASC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est d'environ 500 litres.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuronocoujugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Élimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Indications

Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire :

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :
Une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
Un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée

Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension essentielle

La dose habituellement efficace est de 40 mg une fois par jour. Certains patients peuvent déjà bénéficier d'une dose quotidienne de 20 mg. Dans les cas où la pression artérielle visée n'est pas atteinte, la dose de telmisartan peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Alternativement, le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique tel que l'hydrochlorothiazide avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement.

Prévention cardiovasculaire

La dose recommandée est de 80 mg en prise unique par jour. On ne sait pas si des doses inférieures à 80 mg de telmisartan sont efficaces pour réduire la morbidité cardiovasculaire. Lors de l'initiation d'un traitement par le telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée et, si nécessaire, un ajustement des médicaments qui abaissent la pression artérielle peut être nécessaire.

Insuffisance rénale :

L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique :

Telmisartan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants

L'efficacité et la sécurité d'emploi de telmisartan n'ont pas été établies chez les enfants et les sujets de moins de 18 ans.

Mode d'administration :

Les comprimés de telmisartan sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

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

Le telmisartan doit être conservé dans la plaquette scellée en raison de la propriété hygroscopique des comprimés. Les comprimés doivent être retirés de la plaquette peu de temps avant l'administration.

Contre-indications

TELMIRIDE ne doit pas être pris dans les cas suivants :
Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
Grossesse et allaitement.
Obstruction biliaire
Insuffisance hépatique sévère

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. A moins que le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II 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 ARAL doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, le telmisartan ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère. La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients. Le telmisartan doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance rénale et transplantation rénale

En cas d'administration de telmisartan à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de telmisartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de telmisartan, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de telmisartan. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par telmisartan.

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

Il a été démontré que l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'alsikirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et diminue la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'alsikirène n'est par conséquent pas recommandé.

Si le traitement par double blocage est nécessaire, ce dernier devra être administré sous le contrôle d'un spécialiste et soumis fréquemment à une surveillance étroite de la fonction rénale, électrolytique et de la pression artérielle. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie, ou plus rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan est donc déconseillée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients atteints de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Patients diabétiques traités avec de l'insuline ou des antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; un ajustement 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.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Digoxine

Lors de l'administration concomitante de telmisartan et de digoxine, une augmentation médiane de la concentration plasmatique maximale (49 %) et minimale (20 %) en digoxine a été observée. Surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt du telmisartan afin de les maintenir dans la fourchette thérapeutique.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie. Le risque peut augmenter en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie (sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et triméthoprime).

L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS, par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique dont la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérene, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance de la lithémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence.

Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'ASCO-24 et de la Cmax du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur par des diurétiques à forte dose comme le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement avec du telmisartan.

Associations à prendre en compte

Autres agents antihypertenseurs

L'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Des études cliniques ont démontré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'alsikirène est associé à la survenue plus fréquente d'effets secondaires tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë), en comparaison avec l'utilisation seule d'un médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au cours du 1er trimestre de la grossesse.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres.

Allaitement :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation du telmisartan au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs tels que TELMISARTAN.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angio-œdèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), et des insuffisances rénales aiguës.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection urinaire incluant des cystites, infection haute de l'appareil respiratoire telles que pharyngite et sinusite
Rare	Sepsis y compris d'évolution fatale ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Anémie
Rare	Eosinophilie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Rare	Hypoglycémie (chez les patients diabétiques)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, dépression
Rare	Anxiété
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Syncope
Rare	Somnolence
Affections oculaires	
Rare	Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bradycardie
Rare	Tachycardie
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension ¹ , hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux
Très rare	Pneumopathie interstitielle ¹
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements
Rare	Sécheresse buccale, gêne gastrique
Affections hépatobiliaires	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique / atteinte hépatique ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Pruir, hyperhidrose, rash
Rare	Angio-œdème (d'évolution fatale possible), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption toxique cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie
Rare	Arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale dont insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)
Rare	Syndrome pseudo-grippal
Investigations	
Peu fréquent	Élévation du taux de créatinine sanguine
Rare	Baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK)

Surdosage et traitement

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes :

Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie, des étourdissements, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Traitement :

Le telmisartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un éventuel surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

Présentation

3 plaquettes en aluminium/aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Laboratoire Titulaire d'AMM/Fabricant:
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Ta.-Sanand,
Dist.: Ahmedabad-382213, Gujarat, India.

XXXXXX

Size: 192 x 330 mm

Colour: P P Black C

190 mm
Front (French)

DATE: 16/08/2023 VERSION:06
DATE: 09/08/2023 VERSION:05
DATE: 28/06/2023 VERSION:04
DATE: 12/01/2023 VERSION:03
DATE: 08/12/2022 VERSION:02
DATE: 22/11/2022 VERSION:01
DATE: 20/10/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION									
Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	180 x 330 mm	Close Size	XX x XX mm	Floding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	80 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	-	Any other special process	-
Old Artwork Code	-	Old Pharmacode	-	Reference Change Control no.	-	of Plant	-		

Review & Approved By							
Sign & Date :							
Name :							
Designation :							
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/
Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		

80 of 168

F:\Artworks\General Export\WEST - AFRICA (FRANCOPHONE)\TELMIRIDE-40\XXXXXXXXXX_TELMIRIDE_Insert_West-Africa(Francophone)_09-08-2023.cdr

ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: TELMIRIDE-40/80	Market: Francophone	Mfg. Location: Unit-1
-------------------------------	---------------------	-----------------------

Use of this leaflet is reserved for healthcare professional, hospitals and laboratories.

TELMIRIDE-40/TELMIRIDE-80

Telmisartan Tablets USP 40 mg
Each uncoated tablet contains:
Telmisartan USP 40 mg
Excipients q.s.

Telmisartan Tablets USP 80 mg
Each uncoated tablet contains:
Telmisartan USP 80 mg
Excipients q.s.

Prescription only medicine

Product Description:

TELMIRIDE-40: White to off white, capsule shaped, biconvex, uncoated tablet, plain on both sides.
TELMIRIDE-80: White to off white, capsule shaped, biconvex, uncoated tablet, plain on both sides.

Chemical name:
4'-[4-Methyl-6-(1-methyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl methyl]-2-biphenylcarboxylic acid
Molecular formula: C₂₈H₂₇N₃O₃
Molecular Weight: 514.63

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic group: Angiotensin II Antagonists, plain, ATC Code: C09CA07.

Mechanism of action

Telmisartan is an orally active and specific angiotensin II receptor (type AT1) antagonist. Telmisartan displaces angiotensin II with very high affinity from its binding site at the AT1 receptor subtype, which is responsible for the known actions of angiotensin II. Telmisartan does not exhibit any partial agonist activity at the AT1 receptor. Telmisartan selectively binds the AT1 receptor. The binding is long-lasting. Telmisartan does not show affinity for other receptors, including AT2 and other less characterised AT receptors. The functional role of these receptors is not known, nor is the effect of their possible overstimulation by angiotensin II, whose levels are increased by telmisartan. Plasma aldosterone levels are decreased by telmisartan. Telmisartan does not inhibit human plasma renin or block ion channels. Telmisartan does not inhibit angiotensin converting enzyme (kininase II), the enzyme which also degrades bradykinin. Therefore it is not expected to potentiate bradykinin-mediated adverse effects. In human, an 80 mg dose of telmisartan almost completely inhibits the angiotensin II evoked blood pressure increase. The inhibitory effect is maintained over 24 hours and still measurable up to 48 hours.

Pharmacokinetics

Absorption

Absorption of telmisartan is rapid although the amount absorbed varies. The mean absolute bioavailability for telmisartan is about 50 %. When telmisartan is taken with food, the reduction in the area under the plasma concentration-time curve (AUC0-∞) of telmisartan varies from approximately 6 % (40 mg dose) to approximately 19 % (160 mg dose). By 3 hours after administration, plasma concentrations are similar whether telmisartan is taken fasting or with food.

Linearity/non-linearity

The small reduction in AUC is not expected to cause a reduction in the therapeutic efficacy. There is no linear relationship between doses and plasma levels. Cmax and to a lesser extent AUC increase disproportionately at doses above 40 mg.

Distribution

Telmisartan is largely bound to plasma protein (>99.5 %), mainly albumin and alpha-1 acid glycoprotein. The mean steady state apparent volume of distribution (Vdss) is approximately 500 l.

Biotransformation

Telmisartan is metabolised by conjugation to the glucuronide of the parent compound. No pharmacological activity has been shown for the conjugate.

Elimination

Telmisartan is characterised by biexponential decay pharmacokinetics with a terminal elimination half-life of >20 hours. The maximum plasma concentration (Cmax) and, to a smaller extent, the area under the plasma concentration-time curve (AUC), increase disproportionately with dose. There is no evidence of clinically relevant accumulation of telmisartan taken at the recommended dose. Plasma concentrations were higher in females than in males, without relevant influence on efficacy.
After oral (and intravenous) administration, telmisartan is nearly exclusively excreted with the faeces, mainly as unchanged compound. Cumulative urinary excretion is <1 % of dose. Total plasma clearance (Cltot) is high (approximately 1,000 ml/min) compared with hepatic blood flow (about 1,500 ml/min).

Indication

Hypertension

Treatment of essential hypertension in adults.

Cardiovascular prevention

Reduction of cardiovascular morbidity in adults with:

- manifest atherothrombotic cardiovascular disease (history of coronary heart disease, stroke, or peripheral arterial disease) or
- type 2 diabetes mellitus with documented target organ damage

Posology and method of administration

Posology

Treatment of essential hypertension

The usually effective dose is 40 mg once daily. Some patients may already benefit at a daily dose of 20 mg. In cases where the target blood pressure is not achieved, the dose of telmisartan can be increased to a maximum of 80 mg once daily. Alternatively, telmisartan may be used in combination with thiazide-type diuretics such as hydrochlorothiazide, which has been shown to have an additive blood pressure lowering effect with telmisartan. When considering raising the dose, it must be borne in mind that the maximum antihypertensive effect is generally attained four to eight weeks after the start of treatment.

Cardiovascular prevention

The recommended dose is 80 mg once daily. It is not known whether doses lower than 80 mg of telmisartan are effective in reducing cardiovascular morbidity. When initiating telmisartan therapy for the reduction of cardiovascular morbidity, close monitoring of blood pressure is recommended, and if appropriate adjustment of medications that lower blood pressure may be necessary.

Renal impairment

Limited experience is available in patients with severe renal impairment or haemodialysis. A lower starting dose of 20 mg is recommended in these patients. No posology adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment.

Hepatic impairment

Telmisartan Tablets is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.

In patients with mild to moderate hepatic impairment, the posology should not exceed 40 mg once daily.

Elderly

No dose adjustment is necessary for elderly patients.

Paediatric population

The safety and efficacy of Telmisartan Tablets in children and adolescents aged below 18 years have not been established.

Method of administration

Telmisartan tablets are for once-daily oral administration and should be taken with liquid, with or without food.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product.

Telmisartan should be kept in the sealed blister due to the hygroscopic property of the tablets. Tablets should be taken out of the blister shortly before administration.

Contraindication

- Hypersensitivity to the active substance.
- Second and third trimesters of pregnancy.
- Biliary obstructive disorders.
- Severe hepatic impairment.

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 Tablets 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 Tablets 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 Tablets 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 Tablets in patients with recent kidney transplantation.

Intravascular hypovolaemia

Symptomatic hypotension, especially after the first dose of Telmisartan Tablets, 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 Tablets. Volume and/or sodium depletion should be corrected prior to administration of Telmisartan Tablets.

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

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren 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 aliskiren 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.

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.

As with other medicinal products acting on the renin-angiotensin-aldosterone system, telmisartan may provoke hyperkalaemia. The risk may increase in case of treatment combination with other medicinal products that may also provoke hyperkalaemia (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).

The occurrence of hyperkalaemia depends on associated risk factors. The risk is increased in case of the abovementioned treatment combinations. The risk is particularly high in combination with potassium sparing-diuretics, and when combined with salt substitutes containing potassium. A combination with ACE inhibitors or NSAIDs, for example, presents a lesser risk provided that precautions for use are strictly followed.

Concomitant use not recommended.

Potassium sparing diuretics or potassium supplements

Angiotensin II receptor antagonists such as telmisartan, attenuate diuretic induced potassium loss. Potassium sparing diuretics e.g. spirinolactone, eplerenone, triamterene, or amiloride, potassium supplements, or potassium-containing salt substitutes may lead to a significant increase in serum potassium. If concomitant use is indicated because of documented hypokalaemia, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium.

Lithium

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors, and with angiotensin II receptor antagonists, including telmisartan. If use of the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended.

Concomitant use requiring caution.

Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products

NSAIDs (i.e. acetylsalicylic acid at anti-inflammatory dosage regimens, COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs) may reduce the antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists.

Angiotensin II receptor antagonists are contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy. In some patients with compromised renal function (e.g. dehydrated patients or elderly patients with compromised renal function), the co-administration of angiotensin II receptor antagonists and agents that inhibit cyclo-oxygenase may result in further deterioration of renal function, including possible acute renal failure, which is usually reversible. Therefore, the combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring of renal function after initiation of concomitant therapy and periodically thereafter.

Diuretics (thiazide or loop diuretics)

Prior treatment with high dose diuretics such as furosemide (loop diuretic) and hydrochlorothiazide (thiazide diuretic) may result in volume depletion, and in a risk of hypotension when initiating therapy with telmisartan.

To be taken into account with concomitant use.

Other antihypertensive agents

The blood pressure lowering effect of telmisartan can be increased by concomitant use of other antihypertensive medicinal products.

Clinical trial data has shown that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent.

Based on their pharmacological properties it can be expected that the following medicinal products may potentiate the hypotensive effects of all antihypertensives including telmisartan: Baclofen, amifostine. Furthermore, orthostatic hypotension may be aggravated by alcohol, barbiturates, narcotics, or antidepressants.

Corticosteroids (systemic route)

Reduction of the antihypertensive effect.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

The use of angiotensin II receptor antagonists is not recommended during the first trimester of pregnancy. The use of angiotensin II receptor antagonists is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy.

Breast-feeding

Because no information is available regarding the use of Telmisartan Tablets during breast-feeding, Telmisartan Tablets is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

Effects on ability to drive and use machines

When driving vehicles or operating machinery it should be taken into account that dizziness or drowsiness may occasionally occur when taking antihypertensive therapy such as Telmisartan Tablets.

Undesirable Effects

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.

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 <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon	Urinary tract infection including cystitis, upper respiratory tract infection including pharyngitis and sinusitis
	Rare	Sepsis including fatal outcome
Blood and the lymphatic system disorders	Uncommon	Anaemia
	Rare	Eosinophilia, thrombocytopenia
Immune system disorders	Rare	Anaphylactic reaction, hypersensitivity
	Uncommon	Hyperkalaemia
Metabolism and nutrition disorders	Rare	Hypoglycaemia (in diabetic patients)
	Uncommon	Insomnia, depression
Psychiatric disorders	Rare	Anxiety
	Uncommon	Syncope
Nervous system disorders	Rare	Somnolence
	Rare	Visual disturbance
Eye disorders	Uncommon	Vertigo
	Uncommon	Bradycardia
Cardiac disorders	Rare	Tachycardia
	Uncommon	Hypotension, orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Dyspnoea, cough
	Very rare	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, flatulence, vomiting
	Rare	Dry mouth, stomach discomfort, dysgeusia
Hepato-biliary disorders	Rare	Hepatic function abnormal/liver disorder
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus, hyperhidrosis, rash
	Rare	Angioedema (also with fatal outcome), eczema, erythema, urticaria, drug eruption, toxic skin eruption
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Back pain (e.g. sciatica), muscle spasms, myalgia
	Rare	Arthralgia, pain in extremity, tendon pain (tendinitis like symptoms)
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal impairment including acute renal failure
General disorders and administration site conditions	Uncommon	Chest pain, asthenia (weakness)
	Rare	Influenza-like illness
Investigations	Uncommon	Blood creatinine increased
	Rare	Haemoglobin decreased, blood uric acid increased, hepatic enzyme increased, blood creatine phosphokinase increased

Overdose and treatment

There is limited information available with regard to overdose in humans.

Symptoms

The most prominent manifestations of telmisartan overdose were hypotension and tachycardia; bradycardia, dizziness, increase in serum creatinine, and acute renal failure have also been reported.

Management

Telmisartan is not removed by haemodialysis. The patient should be closely monitored, and the treatment should be symptomatic and supportive. Management depends on the time since ingestion and the severity of the symptoms. Suggested measures include induction of emesis and / or gastric lavage. Activated charcoal may be useful in the treatment of overdosage. Serum electrolytes and creatinine should be monitored frequently. If hypotension occurs, the patient should be placed in a supine position, with salt and volume replacement given quickly.

Dosage Forms and Packaging Available

Tablets are available in ALU-ALU blister pack of 10 Tablets.

Storage Condition

Store at a temperature not exceeding 30°C, Protected from light and moisture.
Keep the medicine out of reach of Children

Manufactured by:

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta.-Sanand, Dist. Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

XXXXXXXXXXXX

Size: 192 x 330 mm

Colour: P P Black C

190 mm

Back (English)

DATE: 16/08/2023 VERSION:06

DATE: 09/08/2023 VERSION:05

DATE: 28/06/2023 VERSION:04

DATE: 12/01/2023 VERSION:03

DATE: 08/12/2022 VERSION:02

DATE: 22/11/2022 VERSION:01

DATE: 20/10/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	180 x 330 mm	Close Size	XX x XX mm	Floding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	80 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	-	Any other special process	-
Old Artwork Code	-	Old Pharmacode	-	Reference Change Control no.	-	of Plant	-		

Review & Approved By

Sign & Date :									
Name :									
Designation :									
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.		

Review & Approved By Contract Giver/Customer/
Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		