

AmloStrides™-T

Amlodipine and Telmisartan Tablets

WARNING: FETAL TOXICITY
When pregnancy is detected, discontinue AmloStrides-T as soon as possible.
Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and even death to the developing fetus

COMPOSITION:

Each film coated bilayered tablet contains:
Amlodipine Besilate BP equivalent to Amlodipine 5 mg
Telmisartan USP 40 mg
Amlodipine Besilate BP equivalent to Amlodipine 5 mg
Telmisartan USP 80 mg
Amlodipine Besilate BP equivalent to Amlodipine 10 mg
Telmisartan USP 40 mg
Amlodipine Besilate BP equivalent to Amlodipine 10 mg
Telmisartan USP 80 mg

DESCRIPTION:

AmloStrides-T 5/40: A pink coloured, circular shaped, biconvex plain on both side and film coated tablets.
AmloStrides-T 5/80: A pink coloured, oblong shaped biconvex plain on both side and film coated tablets.
AmloStrides-T 10/40: Yellow coloured, circular shaped biconvex plain on both side and film coated tablets.
AmloStrides-T 10/80: Yellow coloured, oblong shaped, biconvex plain on both side and film coated tablets.

INDICATIONS:

AmloStrides-T Essential Hypertension:

AmloStrides-T (amlodipine/telmisartan) tablets are indicated for the treatment of hypertension, alone or with other antihypertensive agents.

AmloStrides-T tablets may also be used as initial therapy in patients who are likely to need multiple drugs to achieve their blood pressure goals.

Dosage and Mode Of Administration:

The recommended dose of this medication is one tablet per day. The maximum recommended dose is one tablet per day containing 80 mg telmisartan and 10 mg amlodipine or 2 single tablets containing 40 mg telmisartan and 5 mg amlodipine. This drug is indicated for long-term treatment.

The dosage should be individualized and may be increased after at least 2 weeks. Usually the antihypertensive effects appear within 2 weeks and the decrease reaches its maximum after 4 weeks.

AmloStrides-T can be given to patients whose blood pressure is not adequately controlled by amlodipine 5 mg alone.

Individual dose titration of the components (i.e. amlodipine and telmisartan) is recommended before switching to the fixed combination. A direct change from monotherapy to a fixed combination may be considered if clinically justified.

Patients treated with 10 mg amlodipine who experience dose-related side effects such as edema may switch to AmloStrides-T once daily, which allows the dose of amlodipine to be reduced without reducing the expected overall antihypertensive response.

Co-administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may increase in some patients resulting in increased antihypertensive effects

Elderly patients (> 65 years old)

No dosage adjustment is necessary in elderly patients. Usual amlodipine dosing regimens are recommended in elderly patients, but caution is required when increasing the dose.

Renal failure

There is limited experience in patients with severe renal impairment or on hemodialysis. The combination telmisartan / amlodipine should be used with caution in these patients as amlodipine and telmisartan are not dialyzable (see also section 4.4). No dosage adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment.

Hepatic insufficiency

AmloStrides-T is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. Telmisartan / amlodipine should be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment. For telmisartan, the daily dosage should not exceed 40 mg once a day.

Mode of Administration

Oral route. AmloStrides-T can be taken with or without food. It is recommended that AmloStrides-T be taken with some liquid.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Pharmacotherapeutic group: Agents active on the renin-angiotensin system, angiotensin II antagonists and calcium channel blockers.

ATC code: C09DB04

Mechanism of Action

Telmisartan and Amlodipine lower blood pressure by reducing peripheral resistance but through complementary mechanisms. The combination of these substances has an additive antihypertensive effect, reducing blood pressure to a greater degree than either component alone.

Telmisartan

Telmisartan interferes with the binding of angiotensin II to the angiotensin II AT1-receptor by binding reversibly and selectively to the receptors in vascular smooth muscle and the adrenal gland. As angiotensin II is a vasoconstrictor, which also stimulates the synthesis and release of aldosterone, blockage of its effects results in decreases in systemic vascular resistance. Telmisartan does not inhibit the angiotensin converting enzyme, other hormone receptors, or ion channels.

Amlodipine

Amlodipine is a calcium ion flow inhibitor belonging to the dihydropyridine family (slow calcium channel blocker or calcium channel blocker) and inhibits transmembrane entry of calcium ions into heart muscle and vascular smooth muscle.

The mechanism of antihypertensive action is linked to a direct relaxing effect in vascular smooth muscle.

The precise mechanism by which amlodipine acts on angina has not been fully understood, however amlodipine reduces the total ischemic burden by the following two mechanisms of action:

Amlodipine dilates peripheral arterioles and decreases the total peripheral resistance (afterload) against which the heart works. This is accompanied by a decrease in the myocardial energy consumption and oxygen demand, as long as the heart rate remains stable.
The mechanism of action of amlodipine probably also involves vasodilation of the main arteries and coronary arterioles, both in healthy areas and in ischemic areas. This dilation increases the myocardial oxygen supply in patients with coronary artery spasms (Prinzmetal's angina or various types of angina).

PHARMACOKINETICS:

The pharmacokinetics of amlodipine and telmisartan when combined are similar to the pharmacokinetics of amlodipine and telmisartan when administered separately.

Absorption

Telmisartan

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

Amlodipine

Peak plasma concentrations of amlodipine are reached 6 to 12 hours after administration of amlodipine alone. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64% and 90%. The bioavailability of amlodipine is not altered by the presence of food.
Elimination of amlodipine from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30 to 50 hours. Steady state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing.

Distribution

Telmisartan

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

Amlodipine

The apparent volume of distribution of amlodipine is 21 L/kg. Approximately 93% of circulating amlodipine is bound to plasma

proteins in hypertensive patients.

Metabolism and Elimination

Telmisartan

Telmisartan is metabolized by conjugation to form a pharmacologically inactive acylglucuronide; the glucuronide of the parent compound is the only metabolite that has been identified in human plasma and urine. After a single dose, the glucuronide represents approximately 11% of the measured radioactivity in plasma. The cytochrome P450 isoenzymes are not involved in the metabolism of telmisartan.

Total plasma clearance of telmisartan is >800 mL/min. Terminal half-life and total clearance appear to be independent of dose.

Amlodipine

Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with 10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine.

ADVERSE REACTIONS:

Common: Hypotension, syncope, dizziness, peripheral edema, edema, chest pain, back pain, Pain abdomen, nausea, and diarrhea.

Severe: Severe allergic reactions (rash; hives; itching; difficulty breathing or swallowing; tightness in the chest; swelling of the mouth, face, lips, throat, or tongue; unusual hoarseness); change in the amount of urine produced; chest, jaw, or arm pain; fainting; fast, slow, or irregular heartbeat; fever, chills, or persistent sore throat; depression; muscle pain, aches, or weakness; severe or persistent diarrhea or stomach pain; severe or persistent dizziness or light-headedness; shortness of breath; stiff muscles, tremors, sudden, severe nausea or vomiting; sudden, unexplained weight gain; swelling of the feet, ankles, or hands; dark urine, loss of appetite, pale stools, severe or persistent stomach pain, yellowing of the eyes or skin; worsening of angina pain; unusual sweating or weakness.

CONTRAINDICATIONS:

- Hypersensitivity to the active substances, to dihydropyridine derivatives or to any of the excipients
- 2nd and 3rd trimesters of pregnancy
- Biliary obstruction and severe liver failure
- Shock (including cardiogenic shock)
- Obstruction of the afferent left ventricular pathway (e.g. high grade aortic stenosis)
- Hemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction

Concomitant use of telmisartan / amlodipine with medicines containing aliskiren is contraindicated in patients with diabetes or renal impairment (GFR [glomerular filtration rate] <60 ml / min / 1.73 m²)

WARNING AND PRECAUTIONS:

Pregnancy – Fetal Toxicity - When pregnancy is detected, discontinue AmloStrides-T as soon as possible. Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus.

Hepatic - Telmisartan is mostly eliminated in the bile. Reduced clearance in patients with biliary obstructive disorders or hepatic insufficiency Amlodipine half-life is prolonged in patients with impaired liver function and dose recommendations have not been established. AmloStrides-T should therefore be used with caution in these patients.

Renovascular hypertension: There is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency

Renal impairment and kidney transplantation: When AmloStrides-T is used in patients with impaired renal function, a periodic monitoring of potassium and creatinine serum levels is recommended

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: By adding an angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitor to an angiotensin II receptor antagonist) is not recommended in patients with already controlled blood pressure

Intravascular hypovolemia: Symptomatic hypotension, especially after the first dose, may occur in patients who are volume and/or sodium depleted by e.g. vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction, and diarrhea or vomiting. Such conditions should be corrected before the administration of telmisartan.

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Heart failure: In patients with NYHA III and IV heart failure of non-ischemic etiology, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema

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

PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy - Category D

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. AmloStrides-T is not recommended during pregnancy

Lactation

Because no information is available regarding the use of telmisartan and/or amlodipine during breastfeeding, AmloStrides-T is not recommended in lactation

DRUG INTERACTIONS:

Aliskiren: Aliskiren should not be co-administered with Allaitement in patients with diabetes. Avoid use of aliskiren with AmloStrides-T in patients with renal impairment (GFR <60 mL/min).

Digoxin: When telmisartan was administered concomitantly with digoxin, a median increase in the maximum (49%) and minimum (20%) plasma concentration of digoxin was observed. Monitor digoxin levels when initiating, adjusting or stopping telmisartan to keep them within the therapeutic range.

Lithium: Reversible increases in serum concentrations and lithium toxicity have been observed during concomitant treatment with lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors as well as with angiotensin II receptor antagonists, including telmisartan. If the combination is necessary, close monitoring of lithium is recommended.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists, including telmisartan, may be attenuated by selective NSAIDs, including COX-2 inhibitors.

Ramipril and Ramiprilat: In one study, co-administration of telmisartan and ramipril resulted in a 2.5-fold increase in AUC 0-24 and C_{max} of ramipril and ramiprilat.

CYP3A4 Inhibitors: Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides such as erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may result in a significant increase in exposure to amlodipine and therefore increase the risk of hypotension. The clinical translation of these pharmacokinetic variations may be more pronounced in elderly patients. Clinical monitoring and dosage adjustment may therefore be necessary.

LIST OF EXCIPIENTS:

Microcrystalline cellulose, Poloxamer 188, Mèglumine, Mannitol, Sodium starch glycolate, Povidone K-30, Purified Talc, Magnesium stearate, Calcium hydrogen phosphate (anhydrous), Maize starch, Colloidal anhydrous silica, Poncaeu 4R lake, Ferric oxide yellow, Instacoat Sol

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:

This medicine has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be aware that side effects such as syncope, drowsiness, dizziness or dizziness may occur during treatment. Caution is therefore recommended when driving vehicles or using machines. If patients experience these side effects, they should avoid performing potentially hazardous tasks such as driving or using machines.

OVERDOSAGE:

Symptoms: The expected signs and symptoms of overdose should be those of an exaggerated pharmacological response. The most prominent manifestations of telmisartan overdose are hypotension and tachycardia; Bradycardia, dizziness, increased serum creatinine and acute renal failure have also been reported. Overdose of amlodipine could cause severe peripheral vasodilation and possibly reflex tachycardia. Pronounced and possibly prolonged systemic hypotension, up to fatal shock, has been reported.

Treatment: Administration of emetic drugs and / or gastric lavage may be considered. Activated charcoal may be useful for the treatment of a possible overdose of both telmisartan and amlodipine.

STORAGE:

Stored below 30°C. Protect from light and moisture. Keep out of reach of children.

PRESENTATION:

AmloStrides-T available as 3x 10's Blister pack.

List I - To be dispensed only on prescription

AmloStrides™-T

Comprimés d'Amlodipine et de Telmisartan

AVERTISSEMENT - TOXICITÉ FOETALE

Lorsqu'une grossesse est détectée, il est recommandé d'arrêter l'utilisation d'AmloStrides-T dès que possible.
Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent être une cause de morbidité et de mortalité du fœtus en développement.

COMPOSITION :

Chaque comprimé pelliculé bicoche contient :
Bésilate d'Amlodipine BP* équivalent à Amlodipine 5 mg
Telmisartan USP* 40 mg
Bésilate d'Amlodipine BP* équivalent à Amlodipine 5 mg
Telmisartan USP* 80 mg
Bésilate d'Amlodipine BP* équivalent à Amlodipine 10 mg
Telmisartan USP* 40 mg
Bésilate d'Amlodipine BP* équivalent à Amlodipine 10 mg
Telmisartan USP* 80 mg

LA DESCRIPTION:

AmloStrides-T (5/40) - Comprimés de couleur rose, de forme circulaire, biconvexes, unis des deux côtés et pelliculés.
AmloStrides-T (5/80) - Comprimés pelliculés de couleur rose, de forme oblongue, biconvexes, simples des deux côtés.
AmloStrides-T (10/40) - Comprimés pelliculés de couleur jaune, de forme circulaire, biconvexes, simples des deux côtés.
AmloStrides-T (10/80) - Comprimés de couleur jaune, de forme oblongue, biconvexes, unis des deux côtés et pelliculés.

INDICATIONS:

AmloStrides-T

Hypertension essentielle :
Les comprimés AmloStrides-T (amlodipine/telmisartan) sont indiqués pour le traitement de l'hypertension. Les comprimés AmloStrides-T peuvent également être utilisés comme traitement initial chez les patients qui sont susceptibles d'avoir besoin de plusieurs médicaments pour atteindre leurs objectifs en matière de pression artérielle.

Posologie et mode d'administration:

La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé par jour.

La dose maximale recommandée est d'un comprimé par jour contenant 80 mg de telmisartan et 10 mg d'amlodipine ou 2 comprimés uniques contenant 40 mg de telmisartan et 5 mg d'amlodipine. Ce médicament est indiqué pour le traitement à long terme.

La posologie doit être individualisée et peut être augmentée après au moins 2 semaines. Généralement, les effets antihypertenseurs apparaissent dans les 2 semaines et la baisse des chiffres tensionnels atteint son maximum après 4 semaines. AmloStrides-T peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas adéquatement contrôlée en monothérapie. Une titration individuelle de la dose des composants (c.-à-d. l'amlodipine et le telmisartan) est recommandée avant de passer à la combinaison fixe. Un passage direct de la monothérapie à la combinaison fixe peut être envisagé si cela est cliniquement justifié.

Les patients traités avec 10 mg d'amlodipine et qui présentent des effets indésirables liés à la dose tels que des œdèmes peuvent passer à AmloStrides-T une fois par jour, ce qui permet de réduire la dose d'amlodipine sans avoir à réduire la réponse antihypertensive globale attendue.

La co-administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut augmenter chez certains patients, entraînant une augmentation des effets antihypertenseurs

Patients âgés (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. Les schémas posologiques habituels de l'amlodipine sont recommandés chez les patients âgés. Cependant, il faut faire preuve de prudence lors de l'augmentation de la dose.

Insuffisance rénale

Une expérience limitée est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou sous hémodialyse. La combinaison de telmisartan / amlodipine doit être utilisée avec prudence chez ces patients car l'amlodipine et le telmisartan ne sont pas dialysables (voir également rubrique 4.4). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

AmloStrides-T est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. La combinaison de telmisartan / amlodipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour le telmisartan, la posologie quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg une fois par jour.

Mode d'administration

Voie orale. AmloStrides-T peut être pris avec ou sans nourriture. Il est recommandé qu'Amlostar-T soit pris avec du liquide.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Groupe pharmacothérapeutique: Agents actifs contre le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs des canaux calciques.

Code ATC: C09DB04

Mécanisme d'action

Le telmisartan et l'amlodipine abaissent la pression artérielle en réduisant la résistance périphérique mais à travers des mécanismes complémentaires. La combinaison de ces substances a un effet antihypertenseur additif, réduisant la pression artérielle dans une plus grande mesure que l'un ou l'autre des composants seuls.

Telmisartan

Le telmisartan interfère avec la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT1 de l'angiotensine II en se liant de manière réversible et sélective aux récepteurs du muscle lisse vasculaire et de la glande surrénale. Étant donné que l'angiotensine II est un vasoconstricteur qui stimule également la synthèse et la libération de l'aldostérone, le blocage de ses effets provoque une diminution de la résistance vasculaire systémique. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les autres récepteurs hormonaux ou les canaux ioniques.

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines (bloqueur du canal calcique lent ou inhibiteur calcique) et inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme de l'action antihypertensive est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants:

1. L'amlodipine dilate les artères périphériques et diminue la résistance périphérique totale (post-charge) contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable.

Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement également une vasodilatation des artères principales et des artères coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor).

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de l'amlodipine et du telmisartan lorsqu'ils sont combinés est similaire à la pharmacocinétique de l'amlodipine et du telmisartan lorsqu'ils sont administrés séparément.

Absorption

Telmisartan

Après une administration par voie orale, les concentrations maximales (C_{max}) de telmisartan sont atteintes 0,5 à 1 heure après l'administration. La nourriture réduit légèrement la biodisponibilité du telmisartan, avec une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) d'environ 6% avec le comprimé de 40 mg et d'environ 20% après une dose de 160 mg. La biodisponibilité absolue du telmisartan dépend de la dose. À raison de 40 et 160 mg, la biodisponibilité était de 42% et 58%, respectivement. La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale est non linéaire sur la gamme posologique de 20 à 160 mg, avec des augmentations plus que proportionnelles des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à des doses croissantes. Le telmisartan démontre une cinétique qui diminue de façon bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures. Les concentrations plasmatiques minimales de telmisartan avec l'administration unique quotidienne sont d'environ 10% à 25% des concentrations plasmatiques maximales. Le telmisartan a un indice d'accumulation dans le plasma de 1,5 à 2,0 après lors d'une administration unique quotidienne répétée.

Amlodipine

Les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes 6 à 12 heures après l'administration d'amlodipine seule. Il a été estimé que la biodisponibilité absolue était entre 64% et 90%. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas altérée en présence de nourriture.
L'élimination de l'amlodipine du plasma est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques d'amlodipine à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration quotidienne consécutive.

Distribution

Telmisartan

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5%) principalement à l'albumine et à l'acide α1 glycoprotéine. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur la gamme de concentration atteinte avec les doses recommandées. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique une liaison supplémentaire aux tissus.

Amlodipine

Le volume apparent de distribution de l'amlodipine est de 21 L/kg. Environ 93% de l'amlodipine en circulation sont liés aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Métabolisme et élimination

Telmisartan

Le telmisartan est métabolisé par conjugaison pour former un acylglucuronide pharmacologiquement inactif; le glucuronide du composé mère est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma et l'urine des humains. Après une dose unique, le glucuronide représente environ 11% de la radioactivité mesurée dans le plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne sont pas impliquées dans le métabolisme du telmisartan.

La clairance plasmatique totale du telmisartan est > 800 ml/min. La demi-vie terminale et la clairance totale semblent être indépendantes de la dose.

Amlodipine

L'amlodipine est largement convertie (environ 90%) en métabolites inactifs via un métabolisme hépatique, 10% du composé mère et 60%