

**DATE SUBMITTED: January 23, 2020
(Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)**



DATE SUBMITTED: January 23, 2020 (Boehringer Ingelheim Animal Health Canada Inc.)

159587/002

Semintra®

4 mg/mL Oral Solution

Telmisartan Oral Solution
Veterinary Use Only
For Cats

DIN 02418126



Description: Each mL contains 4 mg telmisartan, Ph. Eur. in a clear, colourless to yellowish viscous solution and 0.1 mg benzalkonium chloride, Ph. Eur., as a preservative.

Semintra® Oral Solution 4 mg/mL is a non-peptide angiotensin II receptor (type AT₁) antagonist. This class of drug is also referred to as Angiotensin Receptor Blockers (ARBs).

Indications:

Reduction of proteinuria associated with chronic kidney disease (CKD) in cats.

Dosage and Administration:

Semintra® should be administered once daily at a dosage of 1 mg telmisartan/kg body weight (equivalent to 0.25 mL/kg body weight) either directly into the mouth or with a small amount of food. Semintra® is well accepted by most cats.

The solution should be given using the measuring syringe provided in the package. The syringe fits onto the bottle and has a kg-body weight scale.



Push down and turn cap, to open the bottle. Attach the dosing syringe to the plug in adaptor of the bottle by gently pushing. Turn the bottle/syringe upside down. Pull the plunger out until the end of the plunger corresponds to your cat's body weight in kilograms. Separate the dosing syringe from the bottle.



Push the plunger to empty the contents of the syringe directly into the mouth of the cat...



...or onto a small amount of food.

After administration, close bottle tightly with cap. To avoid contamination, use the provided syringe only to administer Semintra®. Upon opening, use within 6 months.

Contraindications: Semintra® should not be used in case of hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Interaction with other medicinal products: In a field efficacy trial, concomitant therapy with amlodipine at the recommended dose was well tolerated and no clinical signs of hypotension were seen.

Caution: The safety of Semintra® has not been evaluated in breeding, pregnant or lactating cats, cats less than 9 months of age.

The safety of Semintra® has not been evaluated in cats with acute renal failure, acute exacerbation of chronic renal failure, hypovolemia, dehydration, diabetes or concurrent cardiac or hepatic disease. Due to the mode of action of the veterinary medicinal product, transient hypotension may occur.

Symptomatic treatment, e.g. fluid therapy, should be provided in case of any clinical signs of hypotension.

As known from substances acting on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), such as Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) and ACE inhibitors (ACEi), a decrease in red blood cell count may occur. Red blood cell count should be monitored during therapy.

Warning: Keep out of reach of children. In case of accidental ingestion, seek medical advice immediately and show the package insert or the label to the physician. Avoid eye contact. In case of such contact, rinse eyes with water. Wash hands after use.

People with hypersensitivity to telmisartan or other angiotensin II receptor antagonists should avoid contact with Semintra®.

Pregnant women should take special care to avoid accidental oral exposure because substances acting on the RAAS, such as Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) and ACE inhibitors (ACEi) have been found to affect the unborn child during pregnancy in humans.

Adverse Reactions:

The following transient gastrointestinal signs have rarely been observed in a field efficacy trial (in order of decreasing frequency): mild and intermittent regurgitation, vomiting, diarrhea or soft feces.

Elevated liver enzymes have been very rarely observed and values normalized following cessation of therapy.

Effects attributable to the pharmacological activity of the product observed at the recommended treatment dose included reductions in blood pressure and slight decreases in red blood cell counts. If you notice any serious effects or other effects not mentioned in this package insert, please inform your veterinarian.

Pharmacology:

a) 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. Telmisartan selectively binds to the AT₁ receptor and does not show affinity for other receptors, including AT₂ or other less characterized AT receptors. Stimulation of the AT₁ receptor is responsible for most of the pathologic effects of angiotensin II in the kidney and other organs such as vasoconstriction, retention of sodium and water, increased aldosterone synthesis and organ remodelling. By selectively binding to only the AT₁ receptor the beneficial effects associated with stimulation of the AT₁ receptor such as vasodilatation, natriuresis and inhibition of inappropriate cell growth are not suppressed. The receptor binding is long lasting due to the slow dissociation of telmisartan from the AT₁ receptor binding site. Telmisartan does not exhibit any partial agonist activity at the type AT₁ receptor.

b) Pharmacodynamics:

Telmisartan causes a dose dependent decrease in mean arterial blood pressure in mammalian species including the cat. In a clinical trial in cats with chronic kidney disease, a reduction in proteinuria was seen in the first 7 days after the start of treatment. Hypokalemia is known to be commonly associated with CKD, however telmisartan did not affect serum potassium levels in the clinical field trial in cats.

c) Pharmacokinetics:

Absorption:

Following oral administration of 1.0 mg/kg body weight telmisartan to cats, plasma-concentration-time curves of the parent compound are characterized by rapid absorption, with maximum plasma concentrations (C_{max}) achieved after 0.5 hours (t_{max}). For both, C_{max}-values and AUC-values a dose proportional increase over the dose range from 0.5 mg to 3 mg/kg was observed. As determined by AUC, food consumption does not affect the overall extent of absorption of telmisartan.

Telmisartan is highly lipophilic and has rapid membrane permeability kinetics, which facilitates easy distribution into tissue. No significant gender effect was seen. No clinically relevant accumulation was observed following multiple dose administration once daily for 21 days.

The absolute bioavailability after oral administration was found to be 33 %.

Distribution:

Telmisartan is highly bound to plasma proteins (> 99.5 %), mainly to albumin and α-1-acid glycoprotein.

Metabolism:

Telmisartan is metabolized by conjugation to form a pharmacologically inactive metabolite (1-O-acetylglucuronide). From *in vitro* and *ex vivo* studies with feline liver microsomes it can be concluded that telmisartan is effectively glucuronidated in the cat.

Elimination:

The terminal elimination half-life (t_{1/2}) ranged from 7.3 hours to 8.6 hours, with mean value 7.7 hours. After oral administration, telmisartan is almost exclusively eliminated in the feces via biliary excretion.

Safety Study:

A 6 month laboratory margin of safety study was conducted to evaluate the safety of telmisartan oral solution when administered once daily for 6 months to healthy adult cats at 0x, 1x, 3x and 5x the maximum daily target dose of 1 mg/kg.

There were no drug-related negative effects on survival, cage-side observations, detailed physical examinations, veterinary examinations, body weights, ophthalmology examinations, coagulation parameters, urinalysis, or macroscopic gross necropsy examinations.

Expected pharmacological effects of lower blood pressure were noted throughout the study beginning during study week 4, 2 and 0 in the 1x, 3x and 5x groups, respectively, when compared with the control group.

Administration of telmisartan to cats for six months in the 1x, 3x and 5x groups, respectively, was not associated with any drug-related differences in group mean bone marrow cytology values. Alterations in erythroid cell relative populations were noted in some cats in the 5x telmisartan dose group and were considered potentially drug-related due to concurrent observations of reductions in peripheral erythroid mass.

Drug-related effects on hematology parameters included lower red blood cells, hemoglobin, hematocrit and reticulocytes in the 3x and 5x groups compared to control cats.

Drug-related effects on serum chemistry parameters consisted of higher blood urea nitrogen (BUN) in the 3x and 5x groups compared to control cats.

Drug-related alterations in the kidney were limited to minimal to mild hypertrophy of the juxtaglomerular apparatus (JGA) in the 1x, 3x and 5x groups, respectively.

Drug-related changes in the stomach included minimal ulceration on histological examination in one 5x cat.

Vomiting was observed more frequently in cats in the 3x and 5x treatment groups.

Efficacy Study:

A positive controlled, randomized, single blinded, multi-site field efficacy study [in six European countries] was conducted with the objective to show non-inferiority of telmisartan compared to benazepril for the reduction of proteinuria (measured as UPC ratio) in cats with CKD (Chronic Kidney Disease).

The study included 224 cats presenting with CKD, IRIS stage IIa to IV and urine specific gravity (USG) < 1.035 but no evidence of other comorbid conditions. Cats with IRIS stage IV were eventually excluded from participation in the study. Cats could be included if they had moderate hypertension (< 180 mmHg) providing that they were stabilized on adjunct amlodipine treatment first. Approximately 30% of cats in both groups were fed a commercial kidney diet when being allocated to the study.

Primary and secondary efficacy analysis was based on the per-protocol-population data set, including 176 valid cases (n=85 telmisartan, n=91 benazepril). Both treatments showed a decrease in proteinuria during a six month observation period. The anti-proteinuric effect of telmisartan was non-inferior to benazepril as assessed based on the 2-sided 95% confidence interval approach.

The overall mean UPC values at 180 days decreased in both groups when compared to baseline with -0.02 for benazepril and -0.05 for telmisartan. Reduction in proteinuria was rapid in onset (day 7) in both treatment groups.

The incidence of reported adverse events was similar between treatment groups. The most frequently reported adverse events were common to the clinical symptomatology of CKD and considered unlikely to be treatment related by the investigators.

Telmisartan was generally well tolerated during the course of the study and no adverse reactions were reported in cats receiving combined treatment with amlodipine. Elevated liver enzymes were very rarely observed in the telmisartan treatment group and values normalised within a few days following cessation of therapy.

Storage: Store between 5 - 30°C. Upon opening, use within 6 months.

Presentation: 30 mL bottle

Boehringer Ingelheim
Animal Health Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 5H4

Revised: 01-2020

Semintra® is a registered trademark of
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, used
under licence.

Semintra®

4 mg/mL
Solution orale

Solution orale de telmisartan
Usage vétérinaire seulement
Pour les chats DIN 02418126



Description : Chaque mL contient 4 mg de telmisartan, Ph. Eur., dans une solution visqueuse claire incolore à jaunâtre et 0,1 mg de chlorure de benzalkonium, Ph. Eur., comme agent de conservation.

La solution orale Semintra® à 4 mg/mL est un antagoniste du récepteur non peptidique de l'angiotensine II (type AT₁). Cette classe de médicaments est également connue sous l'appellation inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II.

Indications :
Réduction de la protéinurie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les chats.

Posologie et administration :
Semintra® devrait être administré à raison d'une dose unique quotidienne de 1 mg de telmisartan/kg de poids corporel (0,25 mL/kg de poids corporel) directement dans la gueule ou mélangée dans une petite quantité de nourriture. Semintra® est bien accepté par la plupart des chats.

La solution devrait être administrée à l'aide de la seringue graduée fournie dans l'emballage. La seringue se fixe au flacon et est graduée en kg de poids corporel.



Pour ouvrir le flacon, appuyer et tourner le capuchon. Fixer la seringue à l'adaptateur sur le flacon en l'enfonçant délicatement. Renverser le flacon/seringue vers le bas. Tirez sur le piston jusqu'à ce que l'augette ou piston corresponde au poids corporel en kilogrammes de votre chat. Retirer la seringue du flacon.



Pousser sur le piston pour vider le contenu de la seringue d'exactement dans la gueule du chat.



...ou sur une petite quantité de nourriture.

Après l'administration, refermer hermétiquement le flacon. Pour éviter toute contamination, n'utiliser que la seringue fournie pour administrer Semintra®. Après l'ouverture initiale, utiliser le contenu dans les 6 prochains mois.

Contre-indications : Semintra® ne devrait pas être administré aux chats présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un ou l'autre des excipients.

Interactions avec d'autres produits médicinaux :
Dans le cadre d'une étude sur l'efficacité menée sur le terrain, le traitement concomitant par amlodipine à la dose recommandée a été bien toléré et aucun signe clinique d'hypotension n'a été observé.

Précaution : L'innocuité de Semintra® n'a pas été évaluée chez des chats de reproduction, des chattes gravides ou en lactation, ni chez des chats âgés de moins de 9 mois.

L'innocuité de Semintra® n'a pas été évaluée chez des chats présentant une insuffisance rénale aiguë, une exacerbation aiguë de l'insuffisance rénale chronique, une hypovolémie, une déshydratation, un diabète ou une maladie cardiaque ou hépatique concomitante.

En raison du mécanisme d'action du produit vétérinaire médicamenteux, une hypotension transitoire peut survenir. Un traitement symptomatique, c.-à-d. une fluidothérapie, devrait être instauré en présence de tout signe clinique d'hypotension.

Comme c'est le cas avec les autres substances qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), tels que les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (IRA) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), une diminution de la numération des globules rouges peut survenir. La numération des globules rouges devrait être surveillée pendant le traitement.

Mise en garde :
Garder hors de la portée des enfants. En cas d'ingestion accidentelle, obtenir immédiatement des soins médicaux et montrer la notice ou l'étiquette du produit au médecin. Éviter le contact du produit avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer les yeux à l'eau. Se laver les mains après l'utilisation. Les personnes hypersensibles au telmisartan ou aux autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II devraient éviter le contact avec Semintra®.

Il a été démontré que les substances qui agissent sur le SRAA, tels que les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (IRA) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), peuvent affecter l'enfant à naître pendant la grossesse chez l'humain. Par conséquent, les femmes enceintes doivent prendre des mesures particulières afin d'éviter toute exposition orale accidentelle.

Réactions indésirables :
Les signes gastro-intestinaux transitoires suivants n'ont été que rarement observés dans le cadre de l'étude sur l'efficacité menée sur le terrain (par ordre décroissant de fréquence) : régurgitation légère et intermittente, vomissements, diarrhée ou selles molles.

Une augmentation des enzymes hépatiques n'a été que rarement observée, et les valeurs sont revenues à la normale suivant l'interruption du traitement.

Les effets attribuables à l'activité pharmacologique du produit observés à la dose thérapeutique recommandée comprenaient : baisse de la tension artérielle et légère diminution de la numération des globules rouges. Si vous remarquez des effets graves ou tout autre effet non mentionné dans cette notice, en informer le médecin vétérinaire.

Pharmacologie :
a) Mécanisme d'action :
Le telmisartan est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II actif et spécifique administré par voie orale.

Avec une très grande affinité, le telmisartan déloge l'angiotensine II de son site de liaison au sous-type de récepteur AT₁. De plus, le telmisartan se lie de façon sélective au récepteur AT₁ et ne démontre aucune affinité pour les autres récepteurs, y compris les récepteurs AT₂ ou les autres récepteurs AT moins caractéristiques. La stimulation des récepteurs AT₁ est à l'origine de la majorité des effets pathologiques de l'angiotensine II dans le rein et les autres organes, notamment vasoconstriction, rétention de sodium et d'eau, augmentation de la synthèse de l'aldostérone et remodelage organique. En se liant de façon sélective qu'au récepteur AT₁, les effets bénéfiques associés à la stimulation du récepteur AT₁, tels que vasodilatation, natriurèse et inhibition de la croissance cellulaire inappropriée, ne sont pas supprimés. La liaison au récepteur persiste longtemps en raison de la dissociation lente du telmisartan du site de liaison du récepteur AT₁. Le telmisartan n'affiche aucune activité agoniste partielle au niveau du récepteur AT₁.

b) Paramètres pharmacodynamiques :
Le telmisartan entraîne une diminution en fonction de la dose de la tension artérielle moyenne chez les mammifères, y compris le chat. Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de chats présentant une insuffisance rénale chronique, une réduction de la protéinurie a été observée dans les

7 jours suivant l'instauration du traitement. L'hypokaliémie est une affection couramment associée à l'insuffisance rénale chronique. Toutefois, le telmisartan n'a pas affecté le taux sérique de potassium dans l'étude clinique sur le terrain menée auprès de chats.

d) Paramètres pharmacocinétiques :
Absorption :
Suivant l'administration orale de 1,0 mg de telmisartan par kilogramme de poids corporel à des chats, les courbes plasma-concentration-temps du composé parent sont caractérisées par une absorption rapide, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes après 0,5 heure (t_{max}). Pour les valeurs de la C_{max} et de l'ASC, une augmentation proportionnelle à la dose pour l'intervalle de 0,5 mg à 3 mg/kg a été observée. Tel que déterminé par l'ASC, la consommation de nourriture n'affecte pas l'ampleur globale de l'absorption du telmisartan.

Le telmisartan est hautement lipophile et a une cinétique de perméabilité membranaire rapide qui facilite la distribution dans le tissu. Aucun effet significatif attribuable au sexe des chats n'a été observé. De plus, aucune accumulation pertinente sur le plan clinique n'a été observée suivant l'administration d'une dose unique quotidienne pendant 21 jours. La biodisponibilité absolue après une administration par voie orale était de 33 %.

Distribution :
Le telmisartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (>99,5 %), principalement à l'albumine et à l'alpha₁-glycoprotéine acide.

Métabolisme :
Le telmisartan est métabolisé par conjugaison pour former un métabolite inactif sur le plan pharmacologique (1-O-acetylglucuronide). D'après les résultats d'études *in vivo* et *ex vivo* à l'aide de microsomes hépatiques de chat, il est possible de conclure que le telmisartan est bien glucuronisé chez le chat.

Élimination :
La demi-vie terminale (t_{1/2}) varie de 7,3 à 8,6 heures; valeur moyenne de 7,7 heures. Suivant une administration par voie orale, le telmisartan est presque exclusivement éliminé dans les fèces par excrétion biliaire.

Étude sur l'innocuité :
Une étude sur la marge d'innocuité de 6 mois a été menée pour évaluer l'innocuité de la solution orale de telmisartan administrée une fois par jour pendant 6 mois à des chats adultes en santé à raison de 0 fois, 1 fois, 3 fois et 5 fois la dose quotidienne maximale cible de 1 mg/kg.

Aucun effet négatif associé au médicament n'a été observé sur la survie, les observations en cage, les examens physiques approfondis, les examens vétérinaires, le poids corporel, les examens ophtalmologiques, les paramètres de coagulation, l'analyse des urines ou les observations macroscopiques à l'autopsie.

Les effets pharmacologiques anticipés, soit diminution de la tension artérielle, ont été observés pendant toute la durée de l'étude, et ce, dès la semaine 4, 2 et 0 dans les groupes recevant 1 fois, 3 fois et 5 fois la dose recommandée, respectivement, comparativement au groupe témoin.

L'administration de telmisartan aux chats pendant six mois dans les groupes recevant 1 fois, 3 fois et 5 fois la dose recommandée n'a été associée à aucune différence attribuable au médicament au niveau des valeurs cytologiques moyennes de la moelle osseuse. Des changements ont été observés au niveau des cellules érythroïdes chez certains chats du groupe recevant 5 fois la dose recommandée de telmisartan. Ces changements étaient considérés comme possiblement associés au médicament compte tenu des observations simultanées de réduction de la masse érythroïde périphérique.

Les effets attribuables au médicament sur les paramètres hématologiques comprenaient la diminution de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des réticulocytes dans les groupes ayant reçu 3 fois et 5 fois la dose recommandée comparativement aux chats du groupe témoin.

Les effets attribuables au médicament sur les paramètres de la chimie du sang comprenaient une augmentation de l'azote uréique du sang dans le groupe recevant 3 fois et 5 fois la dose recommandée comparativement aux chats du groupe témoin.

Les changements associés au médicament au niveau des reins étaient limités à une hypertrophie minimale à légère de l'appareil juxtaglomérulaire dans les groupes ayant reçu 1 fois, 3 fois et 5 fois la dose recommandée.

Un chat ayant reçu 5 fois la dose recommandée a présenté des changements au niveau de l'estomac attribuables au médicament, notamment une ulcération minimale à l'examen histologique.

Les chats des groupes ayant reçu 3 fois et 5 fois la dose recommandée présentaient plus souvent des vomissements.

Étude sur l'efficacité :
Une étude multicentrique sur le terrain, à simple insu, à répartition aléatoire et contrôlée (dans six pays européens) a été menée dans le but de présenter la non-infériorité du telmisartan par rapport au bédazépril au niveau de la réduction de la protéinurie (mesurée à l'aide du rapport protéines urinaires/créatinine) chez des chats atteints d'insuffisance rénale chronique.

L'étude comprenait 224 chats atteints d'insuffisance rénale chronique de stade II à IV selon IRIS (International Renal Interest Society) et une gravité spécifique de l'urine inférieure à 1,035, mais qui ne présentaient aucun signe d'autres comorbidités. Les chats présentant une insuffisance rénale chronique de stade IV selon IRIS ont été éventuellement exclus de l'étude. Les chats pouvaient être admis à l'étude s'ils présentaient une hypertension modérée (<180 mmHg) en autant que leur état ait été stabilisé au préalable par un traitement concomitant par amlodipine. Environ 30 % des chats dans les deux groupes recevant de la nourriture commerciale spécifiquement adaptée aux problèmes rénaux à leur admission à l'étude.

L'analyse des paramètres d'efficacité principaux et secondaires était fondée sur l'ensemble des données de la population définie selon le protocole, notamment 176 cas valides (n=85 telmisartan, n=91 bédazépril). Les deux traitements ont démontré une diminution de la protéinurie pendant la période d'observation de six mois. L'effet antiprotéinurique du telmisartan n'était pas inférieure à celui du bédazépril selon l'approche d'intervalle de confiance de 95 % bilatérale. Les valeurs globales moyennes du rapport protéines urinaires/créatinine au jour 180 avaient diminué dans les deux groupes comparativement aux valeurs de départ, soit -0,02 pour le bédazépril et -0,05 pour le telmisartan. La réduction de la protéinurie était rapide au début du traitement (jour 7) dans les deux groupes de traitement.

L'incidence des manifestations indésirables signalées était semblable entre les groupes de traitement. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées étaient des signes cliniques couramment associés à l'insuffisance rénale chronique et considérés comme n'étant probablement pas dus au médicament par les investigateurs.

Le telmisartan était généralement bien toléré pendant le traitement et aucune réaction indésirable n'a été signalée pour les chats recevant le traitement concomitant par amlodipine. Une élévation des enzymes hépatiques n'a été que rarement observée dans le groupe de traitement par telmisartan, et les valeurs se sont normalisées en quelques jours suivant l'interruption du traitement.

Entreposage : Entreposer à une température entre 5 et 30 °C. Après l'ouverture initiale, utiliser dans les 6 prochains mois.

Présentation : Flacon de 30 mL

Boehringer Ingelheim
Santé Animale Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 5H4
Révisé : 01-2020

Semintra® est une marque déposée de
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, utilisée sous licence.

EXP.

Each mL contains 4 mg telmisartan.
Reduction of proteinuria associated with
chronic kidney disease (CKD) in cats.
Refer to package insert for additional
information.

Store between 5 - 30°C. Upon opening,
use within 6 months.
Keep out of reach of children.

Chaque mL contient 4 mg de telmisartan.
Réduction de la protéinurie associée à
l'insuffisance rénale chronique chez les
chats. Pour plus d'information, lire la
notice ci-jointe.

Entreposer à une température entre 5 et
30 °C. Après l'ouverture initiale, utiliser
dans les 6 prochains mois.
Garder hors de la portée des enfants.



Boehringer Ingelheim Animal Health
Canada Inc. / Boehringer Ingelheim Santé
Animale Canada Inc.
5180 South Service Road
Burlington ON L7L 5H4



Boehringer
Ingelheim

DATE SUBMITTED: January 23, 2020
(Boehringer Ingelheim Animal
Health Canada Inc.)