

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELZAP® 80 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet,

80 mg telmisartan içerir

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol 324.40 mg

Sodyum hidroksit 6.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyazımsı ila sarımtırak, bir yüzünde "80" baskısı olan oblong bikonveks tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

##### Hipertansiyon

Erişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisi.

##### Kardiyovasküler olayların önlenmesi

Aşağıdaki hastalarda kardiyovasküler morbiditenin azaltılması:

- i) Belirgin aterotrombotik kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, inme ya da periferik arter hastalığı öyküsü) ya da,
- ii) Belirlenmiş hedef organ hasarı olan tip 2 diabetes mellitus.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji ve uygulama sıklığı:**

### Esansiyel hipertansiyon tedavisi

Olağan etkili doz günde bir kez 40 mg'dır. Bazı hastalar günlük 20 mg doz ile yarar sağlayabilirler. Hedeflenen kan basıncının elde edilemediği durumlarda, telmisartan dozu maksimum günde bir kez 80 mg'a arttırılabilir.

Telmisartan, alternatif olarak, telmisartan ile birlikte kullanıldığında kan basıncında ilave bir düşürücü etki yaptığı gösterilen hidrokloriyazid gibi, tiyazid tipi diüretikler ile kombine olarak da kullanılabilir. Doz arttırımı düşünüldüğünde, maksimum antihipertansif etkinin tedavi başlangıcından genellikle dört-sekiz hafta sonra elde edildiği akılda tutulmalıdır (bkz. 5.1).

### Kardiyovasküler olayların önlenmesi:

Önerilen doz günde bir kez 80 mg'dır. 80 mg telmisartandan daha düşük dozların kardiyovasküler morbiditenin azaltılmasında etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için telmisartan tedavisi başlatılırken, kan basıncının yakından izlenmesi önerilmektedir; uygun olan durumlarda kan basıncı düşürücü ilaç dozlarının ayarlanması gerekli olabilir.

### **Uygulama şekli:**

TELZAP® günde bir kez oral yolla uygulanır, tek başına ya da yiyeceklerle birlikte alınabilir.

### Bu ilacı kullanmadan önce alınacak önlemler:

TELZAP® tabletler nem çekici özelliktedir. Bu nedenle nemden korumak üzere, açılmamış blister ambalajlarında saklanmalı ve her bir tablet blisterinden sadece kullanımından hemen önce çıkartılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hemodiyalizde olanlar da dahil olmak üzere, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda başlangıç dozu olarak daha düşük bir doz (20 mg) önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Hafif-orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda pozolojide ayarlama yapılması gerekmez.

**Karaciğer yetmezliği:**

TELZAP® şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük doz 40 mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon:**

18 (on sekiz) yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda telmisartan kullanımının etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1),
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Biliyer obstrüktif bozukluklar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Gebelik:**

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri başlatılmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonisti tedavisine devam edilmesi zorunlu görülmedikçe, gebelik planlayan hastalarda, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlilik profiline sahip, alternatif antihipertansif tedavi ajanlarına geçiş yapılmalıdır.

Gebelik tanısı konulduğunda, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa, alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

**Karaciğer yetmezliği:**

Telmisartan büyük oranda safra ile atılır. Bu nedenle, kolestazi, biliyer obstrüktif bozuklukları

veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara TELZAP® verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensinin azalmış olabileceği düşünülmelidir. TELZAP® hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılacaksa özel dikkat gösterilmelidir. Günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir.

#### Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozlu veya tek işlevsel böbreğindeki arterde stenozu olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla tedavi edildiğinde, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar.

#### Renal yetmezlik ve renal transplantasyon:

TELZAP® böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda telmisartan uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

#### İntravasküler hacim kaybı:

Yoğun diüretik tedavi, diyetteki tuzun kısıtlanması, diyare veya kusma sonucunda hacim ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolara, özellikle hacim ve/veya sodyum kayıpları, TELZAP® uygulamasından önce düzeltilmelidir.

#### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikili blokajı:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibe edilmesinin bir sonucu olarak duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyen ilaçlarla kombine edildiğinde, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi böbrek fonksiyonlarında değişmeler (akut böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikili blokajı (örn. telmisartanın renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin diğer blokörleriyle birlikte uygulanması), bu nedenle önerilmez. Birlikte uygulamanın gerekli olduğu düşünülüyorsa, böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir.

#### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar:

Vasküler tonusun ve böbrek fonksiyonu başlıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

aktivitesine dayanan hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir böbrek bozukluğu olan hastalar) telmisartan gibi bu sistemi etkileyen ilaçlarla tedavi sırasında, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

#### Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle TELZAP® kullanımı önerilmemektedir.

#### Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatatörlerde olduğu gibi, aort ya da mitral stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel dikkat gereklidir.

#### İnsülin veya antidiyabetiklerle tedavi gören diyabetik hastalar:

Bu hastalarda telmisartan tedavisi sırasında hipoglisemi ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu hastalarda kan glukoz düzeylerinin uygun bir yöntemle takibi yapılmalıdır. Gerektiğinde, insülinin veya antidiyabetiklerin dozunda ayarlama yapılması gerekli olabilir.

#### Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanımı hiperkalemiye neden olabilir.

Yaşlılarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyabet hastalarında, potasyum düzeylerini etkileyen diğer ilaçları birlikte kullanan kişilerde ve/veya araya giren başka olayları yaşayan hastalarda hiperkalemi ölümcül olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımı düşünmeden önce yarar-zarar oranı değerlendirilmelidir.

Hiperkalemi için ana risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hastanın 70 yaşından büyük olması.
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya daha fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile kombine tedaviler. Hiperkalemiyi tetikleyen ilaçlar veya terapötik ilaç sınıfları, potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİ'lar) heparin, immünesupresif ilaçlar

(siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprimdir.

- Dehidratasyon, akut kardiyak yetmezlik, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonunun kötüye gitmesi (örn. enfeksiyon hastalıkları), hücresel erime (örn. akut ekstremitte iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma).

Riskli hastalarda serum potasyum düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

#### Sorbitol:

TELZAP® 80 mg tablet 324.4 mg sorbitol(E420) içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum bulundurmamaktadır.

#### Etnik farklılıklar:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile gözlemlendiği gibi, telmisartan ve diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri, siyah ırkta, diğer ırklara göre daha az etkilidir. Bu durum, siyah ırktan hipertansiyonlu hastalarda, düşük renin düzeyi prevalansının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir.

#### Diğer:

Herhangi bir antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kardiyopati veya iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı düşürülmesi miyokard enfarktüsü veya inme (felç) ile sonuçlanabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, telmisartan hiperkalemiyi arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Risk, hiperkalemiyi arttıran diğer ilaçlarla [potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'lar), heparin, immüsupresifler ilaçlar (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprim] birlikte kullanım durumunda artar.

Hiperkaleminin ortaya çıkışı, ilgili risk faktörlerine bağlıdır. Risk yukarıda sayılan tedavi

kombinasyonlarında artar. Risk, özellikle potasyum tutucu diüretiklerle ve potasyum içeren tuz takviyeleri ile kombinasyon tedavisi uygulandığında yüksektir. Örnek olarak, ACE inhibitörleri veya NSAİ'lar ile kombinasyon tedavisinden kaynaklı risk, uyarı ve önlemlere sıkı sıkıya uyulması koşuluyla daha düşüktür.

*Şu ilaçlarla eşzamanlı kullanım önerilmez*

*Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri*

Telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistleri, diüretiklerle indüklenen potasyum kaybını azaltır. Spirinolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz takviyeleri) serum potasyum düzeylerinde önemli artışlara neden olabilir. Tanısı konmuş hipokalemi nedeniyle eşzamanlı kullanım endike ise, bu kombinasyonlar dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir.

*Lityum:*

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de olgular bildirilmiştir. Bu ilaçların birlikte kullanımları gerekli görülüyorsa, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

*Şu ilaçlarla eşzamanlı kullanım sırasında dikkat edilmelidir*

*Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar*

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ( yani antiinflamatuar dozlarda, asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİ'ler) ile tedavi, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan bazı hastalarda (örn. dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonları bozuk yaşlı hastalar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklooksigenazı inhibe eden ajanların eşzamanlı kullanımı, genellikle geri dönüşümlü olan bir akut renal yetmezlik dahil, renal fonksiyonların daha fazla bozulmasına yol açabilir. Bu nedenle, bu kombinasyonlar kullanılırken özellikle yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşzamanlı tedavinin başlanmasından hemen sonra ve izleyen aşamalarda böbrek fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Yapılan bir çalışmada telmisartan ve ramiprilin eşzamanlı kullanılması ramipril ve ramiprilatın EAA<sub>0-24</sub> ve C<sub>maks</sub> değerlerinde 2.5 kata varan artışlara yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

#### Diüretikler (tiyazid veya loop diüretikleri)

Furosemid (loop diüretik) ve hidroklortiyazid (tiyazid diüretik) gibi diüretiklerin yüksek dozlarıyla ön tedavi, telmisartan tedavisine başlandığında, hacim kaybı ve hipotansiyon riski ile sonuçlanabilir.

*Eşzamanlı kullanımları sırasında şu bilgiler dikkate alınmalıdır:*

#### Diğer antihipertansif ilaçlar

Telmisartanın kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanılması ile artabilir.

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak, şu ilaçların, telmisartan dahil bütün antihipertansiflerin hipotansif etkilerini güçlendirmesi beklenebilir: Baklofen, amifostin. Bundan başka, alkol, barbitüratlar, narkotikler ya da antidepresanlar da ortostatik hipotansiyonu arttırabilir.

#### Kortikosteroidler (sistemik uygulama)

Antihipertansif etkide azalma beklenmelidir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi ilk trimester için C, 2. ve 3. trimesterler için D'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

TELZAP®'ın gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).



ACE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılmasıyla ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte, riskteki küçük bir risk artış dahi ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle kontrollü epidemiyolojik veri bulunmamasıyla birlikte, benzer riskler bu sınıf ilaçların tümü için söz konusu olabilir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlaka gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir.

Gebelik tanısı konmuş ise, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa, alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, insanlarda fetotoksiteye (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gerilik) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir. ( bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonisti almış olan bebekler hipotansiyon için yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

### **Laktasyon dönemi**

Emzirme sırasında TELZAP® kullanımına ilişkin bilgi bulunmadığı için, emzirme döneminde TELZAP® kullanılması önerilmez. Özellikle yenidoğan ve preterm infantların emzirilmesi döneminde, laktasyon dönemindeki güvenlilik profilinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviye geçilmelidir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Klinik öncesi çalışmalarda, TELZAP®'ın erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TELZAP® gibi ilaçlarla antihipertansif tedavi uygulanan hastalarda, taşıt aracı veya makine kullanılırken zaman zaman baş dönmesi veya sersemleme görülebileceği akılda tutulmamalıdır.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

##### Güvenlilik profili özeti

Ciddi advers ilaç reaksiyonları arasında, seyrek olarak ( $\geq 1/10,000$  ilâ  $< 1/1,000$ ) ortaya çıkabilen anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve akut böbrek yetmezliği bulunur.

Hipertansiyon tedavisi gören hastalar üzerindeki kontrollü klinik çalışmalarda telmisartan ile bildirilen advers reaksiyonların bütünsel insidansı (%41.4), genellikle plasebo (%43.9) ile karşılaştırılabilir durumdaydı. Advers reaksiyonların insidansı doza bağlı değildi ve hastaların cinsiyeti, yaşı ya da ırkı ile herhangi bir bağıntı göstermemekteydi. Kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için tedavi edilen hastalarda telmisartanın güvenlilik profili, hipertansif hastalardan elde edilen verilerle tutarlı bulunmuştur.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, hipertansiyon için tedavi edilen hastalardaki kontrollü klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan bir araya getirilmiştir. Listede aynı zamanda, kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için altı yıla kadar sürelerle telmisartan ile tedavi edilen 21642 hastayı kapsayan uzun dönemli üç klinik çalışmada bildirilen, ciddi advers etkiler ve tedavinin sonlandırılmasına yol açan advers etkiler de dikkate alınmıştır.

##### İstenmeyen etkilerin çizelgesi özeti

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık tanımları şu şekildedir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$  arası

Çok seyrek  $< 1/10.000$

Her sıklık grubunda advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonlar (sistit dahil), üst solunum yolu enfeksiyonları (farejit ve sinüzit dahil)

Seyrek: Sepsis (fatal sonuçlananlar dahil<sup>1</sup>)

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Anemi

Seyrek: Eozinofili, trombositopeni

### **Bağıışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Seyrek: Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresyon

Seyrek: Anksiyete

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Senkop

Seyrek: Somnolans

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görmede bozukluk

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Taşikardi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon<sup>2</sup>, ortostatik hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük

Çok seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı<sup>4</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, ishal, dispepsi, şişkinlik (gaz), kusma

Seyrek: Ağız kuruluğu, midede rahatsızlık hissi

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon/karaciğer bozukluğu<sup>3</sup>

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pruritis, hiperhidroz, döküntü

Seyrek: Anjiyoödem (fatal sonuçlananlar dahil), egzama, eritem, ürtiker, ilaç döküntüsü, toksik deri döküntüsü,

### **Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sırt/bel ağrısı (örn. siyatik), kas spazmları, miyalji

Seyrek: Artralji, ekstremitte ağrısı, tendon ağrısı (tendinite benzer semptomlar)

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek bozukluğu (akut böbrek yetmezliği dahil)

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni (halsizlik)

Seyrek: Grip benzeri hastalık

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

Seyrek: Hemoglobinde azalma, kanda ürik asit artışı, hepatik enzimlerde yükselme, kanda kreatin fosfokinaz artışı

<sup>1,2,3,4</sup>: Daha fazla açıklama için lütfen “*Seçilen advers etkilerle ilgili açıklamalar*” kısmına bakınız.

### Seçilen advers etkilerle ilgili açıklamalar

#### Sepsis

ProFESS çalışmasında, telmisartan kullanımı ile sepsis insidansında, plaseboya göre, artış gözlenmiştir. Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir. (bkz. Bölüm 5.1).

#### Hipotansiyon

Bu advers etki, kan basınçları kontrol altında olan ve kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için standart bakıma ek olarak telmisartan ile tedavi edilen hastalarda “ yaygın“ olarak bildirilmiştir.

#### Hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu

Telmisartanla elde edilen pazarlama sonrası deneyimlerde, sonucunda hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu, çoğunlukla Japon hastalarda görülmüştür. Japon hastalarda bu advers etkilerin görülme olasılığı daha yüksektir.

#### İnterstisyel akciğer hastalığı

Pazarlama sonrası deneyimlerde telmisartan kullanan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiş ve bu vakalar zamansal olarak telmisartan alımı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte bir nedensellik ilişkisi belirlenmemiştir.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

#### Semptomlar:

Telmisartan doz aşımının en göze çarpan belirtileri hipotansiyon ve taşikardi idi. Bradikardi, sersemleme, serum kreatininde artış ve akut böbrek yetmezlik de bildirilmiştir.

#### Tedavi:

Telmisartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Hasta yakından izlenmeli, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Müdahale, ilacın alınmasından itibaren geçen süreye ve semptomların şiddetine bağlıdır. Tavsiye edilen önlemler arasında kusturma ve/veya mide yıkanması bulunur. Aktif kömür kullanılması faydalı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta supin pozisyonda tutulmalı ve hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri

ATC kodu: C09CA07

#### Etki mekanizması:

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT<sub>1</sub> tipi) antagonistidir. Telmisartan, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT<sub>1</sub> reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesine çok yüksek bir afinite gösterir ve anjiyotensin II ile yer değiştirir. Telmisartan AT<sub>1</sub> reseptöründe herhangi bir kısmi agonist etki göstermez. Telmisartan AT<sub>1</sub> reseptörüne selektif olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartan, AT<sub>2</sub> ve özellikleri daha az bilinen başka AT reseptörleri dahil, diğer reseptörlere karşı afinite göstermez. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri ve bunların telmisartan nedeniyle düzeyi artan anjiyotensin II tarafından olası aşırı stimülasyonların etkileri bilinmemektedir. Telmisartan ile plazma aldosteron düzeyleri azalır. Telmisartan insan plazmasındaki renini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan bradikinini de parçalayan enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikininin aracılık ettiği istenmeyen etkileri şiddetlendirmesi beklenmez.

İnsanlarda 80 mg'lık telmisartan dozu, anjiyotensin II ile ortaya çıkan kan basıncı artışını hemen hemen tamamen inhibe eder. İnhibitör etki 24 saat boyunca devam eder ve 48 saate kadar halen daha ölçülebilir durumdadır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik:

Esansiyel hipertansiyon tedavisi

İlk telmisartan dozundan sonra antihipertansif aktivite basamaklı olarak 3 saat içinde belirgin

hale gelir. Kan basıncındaki maksimum azalma, genellikle tedaviye başlandıktan 4-8 hafta sonra elde edilir ve uzun süreli tedavi boyunca kalıcı olur.

Antihipertansif etki, ilaç alındıktan sonraki 24 saat boyunca sabit olarak devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan önceki 4 saati de kapsar. Bu özellik, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 40 ve 80 mg'lık telmisartan dozlarından sonra çukur-doruk oranının sürekli olarak % 80'in üzerinde görülmesi ile doğrulanmıştır.

Başlangıç dönemindeki sistolik kan basıncına geri dönüş süresi ile doz arasında açık bir ilişki eğilimi vardır. Bu konuda diyastolik kan basıncını ilgilendiren veriler tutarlı değildir.

Hipertansiyonu olan hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeksizin, hem sistolik hem diyastolik kan basıncını düşürür. İlacın diüretik ve natriüretik etkisinin hipotansif etkisine katkıları henüz tanımlanmamıştır. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer antihipertansif ilaç sınıflarındaki ilaçlarla benzerdir (klinik çalışmalarda telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklortiyazid ve lizinopril karşılaştırılmıştır).

Telmisartan tedavisinin aniden kesilmesi sonrasında kan basıncı, rebound hipertansiyon belirtileri olmaksızın, birkaç günlük bir süre içinde basamaklı olarak tedavi öncesi değerlere döner.

İki antihipertansif tedaviyi doğrudan karşılaştıran klinik çalışmalarda, telmisartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük insidansının anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Kardiyovasküler olayların önlenmesi:

**ONTARGET** (*ON*going *Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*; Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonu ile Sürekli Tedavide Global Sonlanım Noktaları Araştırması), telmisartan, ramipril ile telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini, kardiyovasküler olaylar açısından risk altındaki bir popülasyonda, yani 55 yaşında veya daha yaşlı, koroner arter hastalığı, inme, TIA, periferik arter hastalığı veya tip 2 diyabeti olan ve uç organ hasarı (örn. retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, makroalbuminüri veya mikroalbuminüri) bulunduğu kanıtlanmış 25620 hastada karşılaştırmıştır.

Hastalar üç tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: Telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) veya telmisartan 80 mg ile ramipril 10 mg kombinasyonu (n = 8502). Bu gruplar ortalama olarak 4.5 yıl boyunca gözlenmiştir.

Telmisartan, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü, fatal olmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma şeklindeki birincil birleşik sonlanım noktalarının azaltılması açısından ramipril ile benzer etki göstermiştir. Birincil sonlanım noktası insidansı telmisartan (% 16.7) ve ramipril (% 16.5) gruplarında benzer bulunmuştur. Telmisartan ile ramiprili kıyaslayan tehlike oranı 1.01 % 97.5 GA 0.93 - 1.10, p (üstünlük yok) = 0.0019; 1.13 sınırında) bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, telmisartan ve ramipril tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 11.6 ve % 11.8 idi.

Önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve ölümlle sonuçlanmayan inme açısından telmisartan, ramipril ile benzer etkililikte bulunmuştur [0.99 (% 97.5 GA 0.90 - 1.08), p (üstünlük yok) = 0.0004]. Bunlar, ramiprili plasebo ile kıyaslayan referans HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*; Kardiyak Sonuçlanımların Önlenmesini Değerlendirme Çalışması) çalışmasındaki primer sonlanım noktasıdır.

TRANSCEND çalışması, ACE inhibitörlerine toleransı olmayan hastaları randomize etmiştir. Bu grubun dahil edilme kriterleri, diğer açılardan, telmisartan 80 mg (n=2954) veya plasebo (n=2972) gruplarının yer aldığı ONTARGET çalışmasındaki dahil edilme kriterlerine benzerdi. Her iki ilaç da standart tedaviye ek olarak verilmiştir. Ortalama izlem süresi 4 yıl ve 8 aydı. Birincil birleşik sonlanım noktalarının (kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü, ölümlle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma) insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [telmisartan grubunda % 15.7; plasebo grubunda %17.0, tehlike oranı 0.92 % 95 GA 0.81 - 1.05, p = 0.22]. Önceden belirlenmiş ikincil kompozit sonlanım noktası açısından kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokard -enfarktüsü ve ölümlle sonuçlanmayan inme) telmisartan plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur [0.87 (%95 GA 0.76 - 1.00, p = 0.048)].



Kardiyovasküler mortalite üzerinde bir yararla ilgili kanıt yoktur (tehlike oranı 1.03; % 95 GA 0.85 - 1.24).

Öksürük ve anjiyoödem, telmisartanla tedavi edilen hastalarda ramipril tedavisi görenlere kıyasla daha az sıklıkta bildirilmiştir. Hipotansiyon ise telmisartan ile daha sık bildirilmiştir.

Telmisartan ve ramiprilin kombine edilmesi, bu maddelerin tek başlarına kullanılmasına kıyasla ek bir yarar sağlamamıştır. Kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite kombinasyonla sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, kombinasyon grubunda hiperkalemi, renal yetmezlik, hipotansiyon ve senkop insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kullanımı bu hasta grubunda önerilmez.

“İkincil inmelerden efektif kaçınma için önleme rejimleri” (PRoFESS) çalışmasında 50 yaşında veya daha yaşlı, yakın zamanda -inme geçirmiş hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, telmisartan ile sepsis insidansı biraz daha yüksek bulunmuştur: % 0.70’ya karşılık % 0.49 [RR 1.43 (% 95 GA 1.00 - 2.06)]: Fatal sepsis vakalarının insidansı telmisartan alan hastalar için (%0.33) plaseboya göre artmıştır (% 0.16) [RR 2.07 (% 95 GA 1.14 - 3.76)]. Telmisartan kullanımıyla ilişkili olarak gözlenen sepsis insidansındaki artış tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### **Emilim:**

Absorbe olan miktar değişmekle birlikte telmisartanın absorpsiyonu hızlıdır. Telmisartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı % 50 civarındadır.

Telmisartan yiyeceklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alandaki ( $EAA_{0-\infty}$ ) azalma yaklaşık % 6 (40 mg doz) ile yaklaşık % 19 (160 mg doz) arasında değişir. İster aç karnına, ister yiyeceklerle birlikte alınsın, uygulamadan 3 saat sonra telmisartan plazma konsantrasyonları benzerdir.

#### **Dağılım:**

Telmisartan, esas olarak albümin ve alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> % 99.5) bağlanır. Kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi (Vdss) yaklaşık 500 L'dir.

#### Biyotransformasyon:

Telmisartan ana bileşiğin glukuronidlere konjugasyonu ile metabolize olur. Konjugat için hiçbir farmakolojik aktivite gösterilmemiştir.

#### Eliminasyon:

Telmisartan terminal eliminasyon yarı ömrü  $\geq 20$  saat olan biekspotansiyel azalma farmakokinetiği ile karakterizedir. Maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) ve daha düşük oranda olmak üzere plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), doz ile orantısız olarak artar. Önerilen dozlarda alınan telmisartan ile klinik açıdan önemli bir birikmeyi gösteren veri bulunmamaktadır. Plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Ancak bu durumun etkililik üzerine bir etkisi yoktur.

Oral (ve intravenöz) uygulamadan sonra telmisartan hemen hemen yalnız feçes yoluyla ve esas olarak değişmemiş bileşik halinde atılır. Kümülatif üriner atılımı, dozun % 1'inden azdır. Total plazma klerensi ( $Cl_{tot}$ ) (yaklaşık 1000ml/dk) hepatik kan akımı (yaklaşık 1.500 ml/dk) ile karşılaştırıldığında yüksektir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Eğri altında kalan alandaki (EAA) küçük azalmanın terapötik etkide bir azalmaya neden olması beklenmez.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Cinsiyet:

Plazma konsantrasyonlarında cinsiyet farklılıkları gözlenmiştir. Kadınlarda erkeklere göre  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde, yaklaşık olarak sırasıyla 3 kat ve 2 kat daha yüksek değerler elde edilmiştir.

##### Yaşlılar:

Telmisartanın farmakokinetiği yaşlı ve 65 yaşından daha genç hastalarda farklı değildir.

### Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli böbrek bozukluğu bulunan hastalarda, plazma konsantrasyonlarının iki katına çıktığı gözlenmiştir. Ancak diyaliz uygulanan, böbrek yetmezliği hastalarında daha düşük plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Telmisartan böbrek yetmezliği olan hastalarda, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Böbrek bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişmemektedir.

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda yürütölen farmakokinetik çalışmalarda, mutlak biyoyararlanımda yaklaşık % 100'e varan bir artış gösterilmiştir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişmez.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, normotansif hayvanlarda klinikteki terapötik aralık ile benzer bir ilaç maruziyeti sağlayan dozlar, kırmızı hücre parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, böbrek hemodinamiğinde değişmelere (kan üre azotu ve kreatininde yükselme) ve aynı zamanda serum potasyumunda artışa neden olmuştur. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde aynı zamanda, mide mukozasında yaralanma (erozyon, ülser ya da enflamasyon) kaydedilmiştir. Gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, gerekse anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile yürütölen klinik öncesi çalışmalardan bilinen bu farmakolojik yan etkiler, ağızdan serum fizyolojik desteğiyle önlenmiştir.

Her iki türde de, plazma renin aktivitesinde artış ve renal jukstaklomeröler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. ACE inhibitörlerinin ve öteki anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin de gösterdiği bir sınıf etkisi olan bu değişiklikler klinik anlamlılığa sahip gibi görünmemektedir.

Teratojenik etkiye yönelik net bir veri gözlenmemiştir ama telmisartanın toksik doz düzeylerinde, yavruların doğum sonrası gelişmeleri üzerinde daha düşük vücut ağırlığı, gözlerin açılmasında gecikme gibi etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

*In vitro* çalışmalarda hiçbir mutajenisite ve ilgili klastojenik aktivite verisi yoktu.

Sıçanlarda ve farelerde karsinojeniteye yönelik veri bulunmamaktaydı.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sorbitol (E420)

Meglumin

Sodyum hidroksit

Povidon 25

Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Al/Al blister, katlanmış kağıt kutu

Ambalaj boyutları: 28, 84 tablet

Pazarda tüm ambalaj formları olmayabilir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği' ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:193

Levent 34394, İstanbul

Tel: (0 212) 339 39 00

Faks: (0 212) 339 10 89

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**  
227/81

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

**10.KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**