

Zeynep Aysen YILDIRIM
Daire Başkanı

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELVİS 80 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Telmisartan 80 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 346,10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz oblong, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Etkili doz genellikle günde bir kez 40 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bazı hastalarda 20 mg günlük doz da yararlı olabilir. Hedef kan basıncı seviyesine ulaşamaması durumunda, telmisartan dozu maksimum günde bir kez 80 mg'a kadar artırılabilir. Alternatif bir uygulama olarak, telmisartan, kendisiyle birlikte uygulandığında ilave bir kan basıncını düşürücü etki gösterdiği kanıtlanmış olan hidroklorotiyazid gibi tiyazid türevi diüretiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Dozun yükseltilmesi düşünüldüğünde, maksimum antihipertansif etkinin genel olarak tedavinin başlangıcından 4-8 hafta sonra elde edildiği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Tabletler suyla birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafiften orta dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ağır böbrek hastalığı bulunan veya hemodiyalize giren hastalardan elde edilen deneyimler sınırlıdır. Bu hastalarda 20 mg'lık daha düşük bir başlangıç dozu önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafiften orta dereceye kadar karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenilirlik ve etkinlik verilerinin bulunmaması nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuklarda telmisartanın kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya ilacın yardımcı maddelerinden birine aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1),
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri ve emzirme dönemi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Biliyer obstrüktif bozukluklar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Renovasküler hipertansiyon:**

Bilateral renal arter stenozu veya işlev gören tek böbreğe giden arterde stenoz gözlenen hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiklerinde şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riski artmıştır.

Renal yetmezlik ve böbrek transplantı:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda telmisartan kullanılması halinde serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Yakın zamanda böbrek nakli yapılmış hastalarda telmisartanın uygulanması ile ilgili herhangi bir deneyim mevcut değildir.

İntravasküler hacim tükenmesi:

Yoğun diüretik tedavisi, yemeklerde tuz kısıtlaması, ishal veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum baskılanması olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Telmisartan uygulamaya başlamadan önce bu rahatsızlıklar düzeltilmelidir. Telsimartan uygulamasından önce hacim ve/veya sodyum baskılanması düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasıyla ortaya çıkan diğer rahatsızlıklar:

Vasküler tonusun ve böbrek fonksiyonunun ağırlıklı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örneğin konjestif kalp yetmezliği veya altta yatan böbrek hastalığı bulunan hastalar) bu sistemi etkileyen tıbbi ürünlerle uygulanan tedavi, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya seyrek olarak akut böbrek yetmezliği gibi rahatsızlıkları beraberinde getirebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etki gösteren antihipertansif tıbbi ürünlere yanıt vermezler. Bu nedenle telmisartan kullanımı önerilmez.

Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatatörlerde olduğu gibi, aort stenozu veya mitral stenoz ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati bulunan hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerin kullanımı hiperkalemiye neden olabilir. Yaşlılarda, böbrek yetersizliği bulunan hastalarda, diyabetik hastalarda, potasyum seviyelerini artırabilen başka tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi gören hastalarda ve/veya başka rahatsızlıkların araya girdiği hastalarda hiperkalemi ölümcül olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı düşünülmeden önce yarar-risk oranı değerlendirilmelidir.

Hiperkalemi açısından göz önünde bulundurulacak temel risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus,
- Böbrek bozukluğu,
- İleri yaş (> 70)

-Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya daha fazla tıbbi ürün ya da potasyum takviyeleri ile kombinasyon. Hiperkalemiyi tetikleyebilen tıbbi ürün veya terapötik tıbbi ürün sınıfı: potasyum içeren tuz muadilleri, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil) (NSAİİ), heparin, immunsupresör (siklosporin veya takrolimus), trimetoprim. Araya giren rahatsızlıklar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompenzasyon, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, böbreğin durumunun ani kötüleşmesi (örneğin enfeksiyöz hastalıklar), hücresel lizis (örneğin akut ekstremitte iskemisi, rabdomiyoliz, yaygın travma). Riskli hastalarda serum potasyum düzeylerinin yakın takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hepatik Yetmezlik:

Telmisartan öncelikle safra yoluyla atıldığı için, kolestaz, safra yollarını tıkaçıcı hastalıklar veya ağır karaciğer bozukluğu bulunan hastalara telmisartan uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Bu hastalarda telmisartanın hepatik klirensinin azalmış olması beklenebilir. Hafiften orta dereceye kadar karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda telmisartan, ancak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Diğer:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde gözleendiği gibi, muhtemelen siyahi hipertansif popülasyonda renin seviyesi düşüklüğünün daha yüksek prevalansta olması nedeniyle, siyahi

olmayan hastalarla karşılaştırıldığında siyah hastalarda telmisartan ve diğer anjiyotensin II reseptör blokerleri kan basıncının düşürülmesinde belirgin derecede daha az etkilidir.

Herhangi bir antihipertansif ilaçta olduğu gibi, iskemik kardiyopati veya iskemik kardiyovasküler hastalık bulunan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşürülmesi miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Gebelik

Gebelik boyunca anjiyotensin II reseptör blokerleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Sürekli anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisinin gerekli olduğu düşünülmediği sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edilmesi halinde, anjiyotensin II reseptör blokerleriyle uygulanan tedavi hemen kesilmeli ve mümkünse alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sadece erişkinlerde etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

Hiperkalemiyi tetikleyebilen tıbbi ürün veya terapötik tıbbi ürün sınıfı: Potasyum içeren tuz muadilleri, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil), heparin, immunsupresör (siklosporin veya takrolimus), trimetoprim.

Hiperkaleminin ortaya çıkması, ilişkili risk faktörlerine bağlıdır. Yukarıda sözü edilen tedavi kombinasyonlarının uygulanması halinde risk artar. Potasyum tutucu diüretiklerle kombinasyon uygulaması durumunda ve uygulamaya ilişkin önlemlere kesinlikle uyulması koşuluyla söz gelimi ACE inhibitörleriyle veya NSAİİ'lerle kombinasyon uygulamasının daha az risk teşkil ettiği potasyum içeren tuz muadilleri ile ilişkili olarak risk özellikle yüksektir.

Birlikte kullanımı önerilmeyen ilaçlar

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri:

Anjiyotensin II blokerleri, diüretik kaynaklı potasyum kaybını hafifletir. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin spirinolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz muadilleri) serum potasyum seviyesinde ciddi artışa yol açabilir. Eğer belgelenmiş hipokalemi nedeniyle birlikte kullanım endike ise, o zaman bu ilaçlar dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyeleri sık takip edilmelidir.

Lityum:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve nadiren anjiyotensin II reseptör blokerleri ile lityumun birlikte uygulanması durumunda, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Eğer kombinasyon uygulaması kesin gerekiyorsa, serum lityum seviyelerinin dikkatli takibi önerilir.

Birlikte kullanırken dikkatli olunması gereken ilaçlar

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar:

NSAİİ'ler (örneğin anti-inflamatuar dozaj rejimlerinde asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) anjiyotensin II reseptör blokerlerinin antihipertansif etkisini azaltabilirler. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonu bozulmuş yaşlı hastalar) anjiyotensin II reseptör blokerleri ile siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eden ilaçların birlikte uygulanması, böbrek fonksiyonunda daha fazla bozulmaya, söz gelimi genellikle geri dönüşlü biçimde olası akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle, özellikle yaşlılarda kombinasyon uygulamasının dikkatli yapılması gerekir. Hastalar gerektiği gibi hidrate edilmeli ve birlikte tedaviye başlanmasından sonra ve daha sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Diüretikler (tiyazid veya kıvrım diüretikleri):

Yüksek doz diüretiklerle önceden uygulanmış tedavi, telmisartan tedavisine başlandığında hacim baskılanmasına ve hipotansiyon riskine yol açabilir.

Birlikte kullanımın göz önünde bulundurulacağı ilaçlar

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Telmisartanın kan basıncını düşürücü etkisi, başka antihipertansif tıbbi ürünlerle kombinasyon uygulaması aracılığıyla artırılabilir.

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak, aşağıda sıralanan ilaçların telmisartan da dahil olmak üzere tüm antihipertansif ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirmesi beklenebilir: Baklofen, amifostin. Bunun yanı sıra, alkol, barbitürat, narkotik ilaç veya antidepresan kullanımıyla ortostatik hipotansiyonun şiddetlenmesi beklenebilir.

Kortikosteroidler (sistemik uygulama):

Antihipertansif etkinin azalması.

Digoksin:

Telmisartan digoksin ile birlikte kullanıldığında digoksinin zirve plazma konsantrasyonda (%49) ve çukur konsantrasyonunda (%20) artış gözlenmiştir. Bu gereğinden yüksek veya düşük dijitalizasyona yol açmamak için telmisartan tedavisine başlarken, tedaviyi ayarlarken ve tedaviyi sonlandırırken digoksin düzeylerinin takip edilmesi önerilir.

Warfarin:

10 gün süreyle uygulanan telmisartan ile warfarinin plazma çukur konsantrasyonunda hafif bir düşüş gözlenmiştir, ancak bu INR değerinde (international normalized ratio) bir değişikliğe yol açmamıştır.

Diğer ilaçlar:

Telmisartanın asetaminofen, amlodipin, glibenklamid, simvastatin, hidroklorotiyazid veya ibuprofen gibi ilaçlarla birlikte kullanımı klinik açıdan önemli bir etkileşime yol açmamıştır. Telmisartan sitokrom P450 sistemi yoluyla metabolize olmaz ve CYP2C19 üstünde hafif bir inhibisyon dışında in vitro olarak sitokrom P450 enzimleri üstünde hiç bir etki yapmaz. Telmisartanın sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi beklenmez; CYP2C19 enzimi ile metabolize olan ilaçlar üstünde hafif bir inhibisyon ihtimali olmasıyla beraber telmisartanın sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçlarla da etkileşmesi beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Telmisartanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

TELVİS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda telmisartan kullanımından elde edilmiş uygun veriler mevcut değildir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme sistemi toksitesisi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin birinci trimesteri boyunca ACE inhibitörlerinin uygulanmasını takiben teratojenite riski ile ilgili epidemiyolojik veriler yeterli düzeyde değildir, ancak yine de küçük bir risk artışı tümüyle dışlanamaz. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin taşıdığı risk üzerine elde edilmiş kontrollü epidemiyolojik veriler bulunmamakla birlikte, bu ilaç sınıfı için de benzer riskler söz konusu olabilir. Sürekli anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisinin gerekli olduğu düşünülmeyişi sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenilirlik

profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edilmesi halinde anjiyotensin II reseptör blokerleriyle uygulanan tedavi hemen kesilmeli ve mümkünse alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri boyunca anjiyotensin II reseptör blokeri ile tedavi uygulamasının insanlarda fetotoksiteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemik gelişiminde gerileme) ve neonatal toksiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) tetiklediği bilinmektedir (Ayrıca bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren anjiyotensin II reseptör blokerlerinin uygulanması halinde böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason kontrolü önerilir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör blokeri kullanmış olan bebekler hipotansiyon açısından yakın takibe alınmalıdır (Ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Telmisartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

TELVİS, emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/ Fertilité

Klinik veya klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme sistemi toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, antihipertansif tedavi süresince araç veya makine kullanırken nadiren de olsa baş dönmesi veya sersemlik oluşabileceği unutulmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Plasebo kontrollü çalışmalarda telmisartan ile bildirilen genel advers olay insidansı (%41.4) genel anlamda plasebo ile bildirilene (%43.9) yakın bulunmuştur. Advers olay insidansı dozla ilişkili değildir ve hastaların cinsiyeti, yaşı veya ırkı ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir.

Aşağıda sıralanan advers ilaç reaksiyonları, telmisartan ile tedavi edilen 5.788 hipertansif hastayı kapsayan tüm klinik çalışmalarda gözlenmiş olan olaylardır.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: 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 ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon semptomları (örneğin, sistit dahil idrar yolu enfeksiyonu), farenjit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete

Göz Hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Abdominal ağrı, ishal, dispepsi

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, şişkinlik (gaz)

Seyrek: Mide rahatsızlığı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Ekzema

Yaygın olmayan: Hiperhidroz

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, bel ağrısı (örneğin siyatik), kas spazmları veya ekstremitte ağrısı, miyalji

Yaygın olmayan: Tendinit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Göğüs ağrısı, grip benzeri rahatsızlık

Bunun yanı sıra, telmisartanın pazara sürülmesinden bu yana aşağıdakileri içeren istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bu etkilerin sıklığı bilinmemektedir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Anemi, eozinofili, trombositopeni,

Bağışıklık sistemi bozukluklar

İzole anjiyonötik ödem, ürtiker

Psikiyatrik bozukluklar

Depresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Senkop, uykusuzluk, asteni, etkinlik kaybı

Kardiyak bozukluklar

Hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil), bradikardi, taşikardi,

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Anormal karaciğer fonksiyonu, karaciğer bozukluğu

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Eritem, kaşıntı,

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Akut böbrek yetmezliği dahil böbrek bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4), hiperkalemi

Araştırmalar

Seyrek olarak, plaseboya oranla telmisartan tedavisi sırasında daha sık gözlenmek üzere hemoglobin azalması veya kan ürik asit seviyesinde artış saptanmıştır. Telmisartan tedavisi boyunca kreatinin seviyelerinde artış ve karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenmiştir, ancak laboratuvar bulgularındaki bu değişiklikler plaseboya benzer veya plasebodan daha düşük sıklıkta ortaya çıkmıştır. Ayrıca, telmisartanın pazara sürülmesinden bu yana kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı olguları bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda telmisartanın doz aşımıyla ilgili bilgiler sınırlıdır. Telmisartan doz aşımının en olası belirtileri hipotansiyon, baş dönmesi ve taşikardidir. Parasempatik (vagal) stimülasyon nedeniyle bradikardi de meydana gelebilir. Eğer semptomatik hipotansiyon oluşursa, destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Telmisartan hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz. Hasta sıkı takibe alınmalı ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi yaklaşımı, ilacın alınmasından itibaren geçen zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Önerilen yaklaşımlar arasında hastanın kusturulması ve/veya gastrik lavaj yer alır. Doz aşımı tedavisinde aktif kömür uygulaması yararlı olabilir. Serum elektrolit ve kreatinin düzeyleri sık takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa, hasta sırtüstü yatar pozisyona getirilmeli ve vakit geçirmeden tuz ve sıvı replasmanı uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

ATC kodu: C09CA07

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT1 tipi) blokeridir. Telmisartan, AT1 reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesinde anjiyotensin II ile çok yüksek afinite ile yer değiştirir; bu reseptör bölgesi anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumludur. Telmisartan AT1 reseptöründe herhangi bir parsiyel agonist aktivite göstermez. Telmisartan AT1 reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bağlanma uzun sürelidir. Telmisartan, AT2 ve daha az bilinen diğer AT reseptörleri gibi başka reseptörlere karşı afinite göstermez. Bu reseptörlerin işlevsel rolü ve bunların telmisartan uygulamasıyla seviyeleri yükselmiş olan anjiyotensin II tarafından olası aşırı uyarılmasının yaratacağı etki bilinmemektedir. Plazma aldosteron seviyeleri telmisartan uygulamasıyla azalmaktadır. Telmisartan insan plazmasındaki renini inhibe etmez ve iyon kanallarını engellemez. Telmisartan, aynı zamanda bradikinini de parçalayan enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin kaynaklı advers etkileri şiddetlendirmesi beklenmemektedir.

İnsanlarda 80 mg telmisartan dozu, anjiyotensin II kaynaklı kan basıncı artışını tamamen ortadan kaldırmaktadır. Bu inhibitör etki 24 saat devam eder ve 48 saate kadar ölçülebilir nitelikte kalır.

İlk telmisartan dozundan sonra antihipertansif etki yavaş yavaş 3 saat içinde belirgin hale gelir. Tedaviye başlandıktan 4–8 hafta sonra genellikle kan basıncında maksimum azalma sağlanır ve bu etki uzun süreli tedaviyle korunur.

Antihipertansif etki doz uygulamasından sonra 24 saat boyunca devam eder; ambulatuar kan basıncı ölçümlerinden de anlaşıldığı gibi bir sonraki dozun uygulama zamanından önceki son 4 saat boyunca bu etki varlığını korumaktadır. Bu durum, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 40 ve 80 mg telmisartan dozlarından sonra gözlenen, sürekli %80'in üzerindeki taban-tavan seviye oranları ile doğrulanmaktadır.

Doz ile eşik sistolik kan basıncı (SKB) değerine ulaşma süresi arasında ilişki olduğuna dair belirgin bir eğilim vardır. Bu anlamda diastolik kan basıncı (DKB) açısından elde edilen veriler tutarsızdır.

Hipertansiyonlu hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeksizin hem sistolik hem diastolik kan basıncını düşürür. İlacın diüretik ve natriüretik etkisinin hipotansif etkisine katkısı hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Telmisartanın antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaç sınıflarını temsil eden ilaçların etkisine benzerdir (telmisartan ile amlodipinin, atenololün, enalaprilin, hidroklorotiazidin ve lizinoprilin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir).

Telmisartan tedavisinin birden kesilmesiyle birlikte kan basıncı, herhangi bir tepkisel hipertansiyon bulgusu göstermeksizin günler içinde yavaş yavaş tedavi öncesi seviyelere döner.

İki antihipertansif tedavinin doğrudan karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda gözlenen kuru öksürük sıklığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri verilen hastalara oranla telmisartan ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Telmisartanın mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki yararlı etkileri halihazırda bilinmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Telmisartanın emilimi hızlıdır, ancak emilen miktar değişkenlik göstermektedir.

Telmisartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Telmisartan yemeklerle birlikte alındığında, telmisartanın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alandaki ($EAA_{0-\infty}$) azalma yaklaşık %6 (40 mg doz) ile yaklaşık %19 (160 mg doz) arasında değişmektedir. Uygulamadan 3 saat sonra, ister yemekle birlikte ister aç karna alınsın telmisartanın plazma konsantrasyonları benzerdir.

EAA'daki hafif azalmanın terapötik etkinlikte bir düşüşe neden olması beklenmemektedir. Uygulanan dozlar ile plazma seviyeleri arasında herhangi bir doğrusal ilişki yoktur. C_{maks} değeri ve daha düşük bir boyutta olmak üzere EAA değeri 40 mg'ın üzerindeki dozlarda orantısız biçimde artış gösterir.

Plazma konsantrasyonları açısından cinsiyetler arasında farklılıklar gözlenmiştir; erkeklere oranla kadınlarda C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık 3 ve 2 kat daha yüksektir.

Dağılım:

Telmisartan, başta albümin ve alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yoğun olarak (> %99.5) bağlanır. Ortalama kararlı hal gözlenen dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık 500l'dir.

Biyotransformasyon:

Telmisartan konjugasyon yoluyla glukuronid konjugasyonuna uğrar. Konjugat için herhangi bir farmakolojik aktivite gösterilmemiştir.

Atılım:

Telmisartan iki üslü parçalanma farmakokinetikleri ile karakterizedir ve terminal eliminasyon yarı ömrü 20 saatin üzerindedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha küçük bir boyutta olmak üzere plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) dozla orantısız olarak artış gösterir. Önerilen dozda alınan telmisartanın klinik olarak anlamlı düzeyde biriktiğine ilişkin herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Plazma konsantrasyonları, etkinlik

üzerinde herhangi bir anlamlı etki gözlenmeksizin erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek bulunmuştur.

Oral (ve intravenöz) uygulamadan sonra telmisartanın hemen hemen tamamı dışkı yoluyla değişmeden atılır. İdrarla atılan miktarın toplamı, dozun %1'inden azdır. Total plazma klerensi (Cl_{tot}), hepatic kan akımı ile karşılaştırıldığında (yaklaşık 1.000 ml/dk) yüksektir (yaklaşık 1.500 ml/dk).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Eğri altı alandaki (EAA) küçük azalmanın terapötik etkide bir azalmaya neden olması beklenmez. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha düşük oranda olmak üzere plazma konsantrasyon–zaman eğrisi altında kalan (EAA), doz orantısız olarak artar. C_{maks} ve EAA artışı orantısızlığının en az artışı 40 mg üzerindeki dozlardadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Telmisartanın farmakokinetikleri genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık göstermez.

Böbrek bozukluğu bulunan hastalar:

Hafiften orta dereceye kadar ve şiddetli böbrek bozukluğu bulunan hastalarda plazma konsantrasyonlarının ikiye katlandığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, böbrek yetersizliği bulunan ve diyalize giren hastalarda daha düşük plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda telmisartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır ve diyaliz yoluyla atılamaz. Böbrek bozukluğu bulunan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişmez.

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalar:

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmaları, mutlak biyoyararlanımda yaklaşık %100'e varan bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişmez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Prelinik güvenilirlik çalışmalarında, klinik terapötik aralıktaki maruziyete benzer bir ilaç maruziyeti yaratan dozlar, normotansif hayvanlardaki eritrosit parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmalara, böbrek hemodinamiklerinde değişikliklere (kan üre azotunda ve kreatininde artış) ve ayrıca serum potasyum seviyelerinde artışa neden olmuştur. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Ayrıca sıçanlarda ve köpeklerde gastrik mukoza hasarı (erozyon, ülser veya inflamasyon) saptanmıştır. Gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve gerekse anjiyotensin II reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarda gözlenen, farmakolojik kaynaklı bu istenmeyen etkiler oral tuz solüsyonu takviyesiyle önlenmiştir. Her iki hayvan türünde de plazma renin aktivitesinde artış ve renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. Aynı zamanda anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve diğer anjiyotensin II reseptör blokerlerinin bir sınıf etkisi olan bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı gibi görünmemektedir.

Herhangi bir teratojenik etki bulgusu elde edilmemiş olmakla birlikte, yapılan hayvan çalışmaları telmisartanın yavruların postnatal gelişimine bir miktar zarar verme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur: düşük vücut ağırlığı, gözlerin açılmasında gecikme, daha yüksek mortalite.

In vitro çalışmalarda herhangi bir mutajenite ve ciddi klastojenik aktivite bulgusuna ve sıçanlarda ve farelerde herhangi bir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Amonyak
Povidon 25
Trometamol
Sorbitol (E420)
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alü/Alü blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.
Ambalaj boyutları: 28 ve 84 tablet

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novitas İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkoparan Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:8

Güngören / İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 76 41

Faks: 0 212 481 76 41

e-mail: info@novitasilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

231/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ