

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENVİA 80/12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Telmisartan 80 mg

Hidroklorotiyazid 12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421) (530,4 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe renkli, oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sabit bir doz kombinasyonu olan TENVİA, kan basınçları tek başına telmisartan ya da hidroklorotiyazid ile uygun bir şekilde kontrol edilemeyen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler: TENVİA günde bir kez alınmalıdır. TENVİA'ya geçiş yapılmadan önce telmisartan dozu yükseltilebilir. Monoterapiden sabit kombinasyonlara doğrudan geçiş de yapılabilir.

TENVİA ile maksimum antihipertansif etki, genellikle tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra elde edilmektedir.

Gerekli olduğunda, TENVİA başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir.

Şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda günlük 160 mg'a kadar dozlarda telmisartan, gerek tek başına gerekse 12,5 – 25 mg hidroklorotiyazid ile kombinasyon halinde iyi tolere edilmiş ve etkili olmuştur.

Uygulama şekli:

Tabletler bir miktar sıvı ile birlikte yutulmalıdır. TENVIA, tek başına ya da yiyeceklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: TENVIA, hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <30 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu popülasyonda kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilirler. Hafif ile orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalardaki deneyimler azdır, ancak istenmeyen renal etkiler ortaya çıkmamıştır ve doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Böbrek fonksiyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği: Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz, günde bir kez telmisartan/hidroklorotiyazid 40/12,5 mg'ı geçmemelidir. TENVIA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda endike değildir. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: TENVIA'nın çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir. Bu nedenle bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine ya da diğer sulfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlık (hidroklorotiyazid, sulfonamid türevi bir maddedir).
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri ve emzirme dönemi.
- Kolestaz ve biliyer obstrüktif bozukluklar.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk).

- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer bozukluğu: Telmisartan büyük oranda safra ile atıldığı için, kolestazi, biliyer obstrüktif bozuklukları veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara TENVIA verilmemelidir. Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensinde azalma beklenebilir. TENVIA karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da progresif karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır, çünkü sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişiklikler, karaciğer komasını presipite edebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TENVIA ile klinik deneyim bulunmamaktadır.

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 böbrek transplantı: TENVIA, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda TENVIA uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda TENVIA ile deneyim azdır ve bu nedenle serumda potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı azotemi ortaya çıkabilir.

İntravasküler hacim kaybı: Yoğun diüretik tedavi, diyetdeki tuzun kısıtlanması, diyare veya kusma sonucunda hacim ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolar TENVIA uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar: Vasküler tonusu ve böbrek fonksiyonları 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), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi esnasında, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği görülmüştür.

Primer aldosteronizm: Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Bu nedenle TENVIA kullanımı önerilmemektedir.

Aort ve mitral kapağı stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati: Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aort ya da mitral stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel dikkat gereklidir.

Metabolik ve endokrin etkiler: Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ajanların dozlarında ayarlama yapılması gerekli olabilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid tedavisi sırasında görünür hale geçebilir.

Tiyazid diüretikleriyle tedavi esnasında kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselmeler görülmüştür; ancak TENVIA'nın içerdiği 12,5 mg doz düzeyinde böyle bir etki bildirilmemiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya açık gut hastalığının ortaya çıkması hızlanabilir.

Elektrolit dengesizliği: Diüretik tedavisi almakta olan herhangi bir hastada olduğu gibi, serum elektrolitleri uygun aralıklarla, periyodik olarak belirlenmelidir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı ya da elektrolit dengesizliğine neden olabilir (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı ya da elektrolit dengesizliğinin uyarıcı belirtileri ağız kuruluğu, susama, halsizlik, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kaslarda ağrı ya da kramplar, kaslarda bitkinlik hissi, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı ya da kusma gibi gastro-intestinal bozukluklardır.

Tiyazid grubu diüretiklerin kullanımında hipokalemi gelişebilmekle birlikte, telmisartan ile eş zamanlı tedavi, diüretiklerin indüklediği hipokalemiyi azaltabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, yoğun diürez uygulanan hastalarda, oral yoldan yeterince elektrolit almayan hastalarda ve kortikosteroidler ya da ACTH ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, hipokalemi riski en yüksektir. Bunun aksine, TENVIA'daki telmisartan bileşenine bağlı anjiyotensin II (AT₁) reseptörleri antagonizması nedeniyle, hiperkalemi ortaya çıkabilir. TENVIA ile klinik olarak belirgin hiperkalemi kaydedilmemiştir, ancak böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus hiperkalemi gelişimi için risk faktörleri arasındadır. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum destek preparatları ve tuz yerine kullanılan potasyum içerikli bileşikler, TENVIA ile birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

TENVIA'nın diüretiklerin indüklediği hiponatremiyi hafiflettiği ya da engellediği yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve çoğunlukla tedavi gerektirmez.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizma bozukluğu bulunmamasına karşın, serum kalsiyumunda aralıklı ve hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizm belirtisi olabilir. Paratiroid fonksiyonlarına yönelik testler yapılmadan önce tiyazid alımı durdurulmalıdır.

Tiyazidlerin üriner magnezyum atılımını artırdıkları gösterilmiştir; bu durum hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

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

Genel: Alerji ya da bronşiyal astım öyküsü olan ya da olmayan hastalarda hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlık reaksiyonları ortaya çıkabilir ama böyle bir öyküsü olan hastalarda olasılık daha yüksektir. Tiyazid diüretiklerinin kullanımında, sistemik lupus eritematozusta alevlenme ya da aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir.

Bu tıbbi ürün 530,4 mg Mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de çok ender olgular bildirilmiştir. Ayrıca tiyazidler, renal lityum klerensini azaltırlar, dolayısıyla TENVIA ile lityum toksisitesi riski artabilir. Lityum ve TENVIA birlikte sadece, tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır ve birlikte kullanılmaları sırasında serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Hidroklorotiyazidin potasyum azaltıcı etkisi, telmisartanın potasyum tutucu etkisi ile hafifletilmektedir. Ancak hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerindeki bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye yol açan diğer ilaçlar tarafından potansiyalize edilmesi beklenmektedir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit ve türevleri).

Eğer bu ilaçlar TENVIA ile birlikte reçete edilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Bunun aksine, renin-anjiyotensin sistemi aktivitesini azaltan diğer ilaçların kullanımı ile elde edilen deneyimler temelinde, potasyum tutucu diüretikler, potasyum destek preparatları, tuz yerine kullanılan potasyum içerikli bileşikler veya serum potasyum düzeylerini yükseltebilen diğer ilaçlar (örn. heparin sodyum) ile birlikte kullanım, serum potasyumunda artışlara neden olabilir.

Eğer bu ilaçlar TENVIA ile birlikte reçete edilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

TENVIA, serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar ile birlikte uygulandığında (örn. dijital glikozitleri, anti-aritmik ajanlar ve torsades de pointes indüklediği bilinen ilaçlar), serum potasyumunun periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Telmisartan diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkilerini artırabilir. Farmakokinetik araştırmalarda incelenen bileşikler arasında digoksin, varfarin, hidroklorotiyazid, glibenklamid, ibuprofen, parasetamol, simvastatin ve amlodipin yer almaktadır. Telmisartanın parasetamol

amlodipin, glibenklamid, hidroklorotiyazid veya ibuprofen ile uygulanması herhangi anlamlı bir etkileşimle sonuçlanmaz. Telmisartan sitokrom P450 sistemi ile metabolize olmaz ve CYP2C19 üzerinde düşük inhibisyon dışında in vitro olarak sitokrom P450 enzimleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Telmisartanın sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi beklenmez. Aynı zamanda sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olan ilaçlarla da etkileşmesi beklenmez. CYP2C19 ile metabolize olan ilaçların metabolizmasında olası inhibisyon olabilir.

Digoksin için medyan plazma digoksin çukur konsantrasyonunda %20 artma gözlenmiştir (tek bir olguda %39); plazma digoksin düzeylerinin izlenmesi gündeme getirilmelidir.

Varfarin: 10 gün süreyle uygulanan telmisartan plazma konsantrasyonlarını hafifçe düşürmüştür, bu düşüş Uluslararası Normalize Oranda (International Normalized Ratio) bir değişiklikle sonuçlanmamıştır.

Aşağıdaki ilaçlar, birlikte uygulandıklarında tiyazid diüretikleriyle etkileşebilirler:

Alkol, barbitüratlar ya da narkotikler: Ortostatik hipotansiyonda potansiyalizasyon ortaya çıkabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülinler): Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Aditif etki ya da potansiyalizasyon.

Metformin: Hidroklorotiyazid ile birlikte uygulandığında laktik asidoz riski vardır.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri: Anyon değiştirici reçinelerin varlığında, hidroklorotiyazidin emilimi bozulmaktadır.

Kortikosteroidler, ACTH: Elektrolit eksikliği, özellikle hipokalemi artabilir.

Dijital glikozitleri: Tiyazidlerin indüklediği hipokalemi ya da hipomagnezemi, dijitalin indüklediği kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (≥ 3 g/gün dozunda ASA ve COX-2 inhibitörleri dahil NSAİ'ler): Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların eş-zamanlı olarak kullanılması, bazı hastalarda tiyazid diüretiklerinin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir; dehidrate durumdaki hastalarda akut böbrek yetmezliği potansiyeli kuvvetlenebilir. NSAİ ve TENVIA almakta olan hastalar, kombinasyon tedavisinin başlangıcında uygun ve yeterli bir şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Pressör aminler (örn. noradrenalin): Pressör aminlerin etkisi azalabilir, fakat kullanımlarını aksatacak kadar olmaz.

Non-depolarizan iskelet kası gevşeticileri (örn. tubokürarin): Non-depolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid tarafından potansiyalize edilebilir.

Gut tedavisi: Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceği için, ürikozürük ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesit veya sülfünpirazonun dozajında yükseltme gerekebilir. Tiyazid ile birlikte uygulanması, allopürinole karşı aşırı duyarlık reaksiyonlarının sıklığını artırabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleri, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilir. Eğer kalsiyum desteği preparatlarının reçete edilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

Diğer etkileşimler: Beta- blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkileri, tiyazidler tarafından artırılabilir. Antikolinergik ajanlar (örn. atropin, biperiden), gastro-intestinal motiliteyi ve mide boşalma hızını azaltarak, tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilirler.

Tiyazidler, amantadinin neden olduğu istenmeyen etki riskini arttırabilirler. Tiyazidler, sitotoksik ilaçların (örn. siklofosamid, metotreksat) böbreklerden atılımını azaltabilirler ve miyelosupressif etkilerini potansiyalize edebilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait ilaç etkileşimleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

TENVIA'nın çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C (ilk trimester) ve D (2.ve 3. trimester).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Doktorlar çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara ADE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

Gebelik dönemi

Telmisartan ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda teratojenik etki kaydedilmemiş ama fetotoksisite gösterilmiştir. Bu nedenle bir önlem olarak, TENVIA tercihen gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Planlanmış bir gebelikten önce, uygun başka bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

İkinci ve üçüncü trimesterlerde renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden bileşikler gelişmekte olan fetusta hasara ve hatta ölüme neden olabilir; TENVIA bu nedenle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir. Eğer gebelik teşhis edildiyse, TENVIA mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

Tiyazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında bulunurlar. Fetal elektrolit bozukluklarına ve muhtemelen erişkinlerde ortaya çıkan diğer reaksiyonlara da yol açabilirler. Anne tiyazid tedavisi altında iken, neonatal trombositopeni, fetal ya da neonatal sarılık olguları bildirilmiştir.

TENVIA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. TENVIA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TENVIA'nın insanlarda süte geçip geçmediği bilinmediğinden, emzirme döneminde kullanılması kontrendikedir. Tiyazidler süte geçerler ve laktasyonu inhibe edebilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yürütölmemiştir. Ancak, taşıt aracı ve makine kullanılacağı zaman, antihipertansif tedavi sırasında zaman zaman baş dönmesi ve uyuşukluk hali oluşabileceği akılda tutulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Telmisartan artı hidroklorotiyazid ile yürütölen klinik araştırmalarda bildirilen ve plaseboya göre daha sık ortaya çıkan istenmeyen etkiler, aşağıda sistem-organ sınıflanması doğrultusunda verilmektedir. Klinik araştırmalarda telmisartan artı hidroklorotiyazid ile gözlenmeyen, ancak tek başına telmisartan ya da hidroklorotiyazid ile edinilen deneyimlere dayanarak TENVİA tedavisi sırasında beklenen istenmeyen etkilerde bu listeye eklemiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki bağlantı kullanılarak sıklık sırasına göre sıralanırlar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplaması içersinde istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasıyla sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Bronşit.

Bilinmiyor: Farenjit, sinüzit.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipokalemi.

Seyrek: Hiperürisemi, hiponatremi.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Anksiyete.

Seyrek: Depresyon.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi.

Yaygın olmayan: Senkop, parestezi

Seyrek: İnsomni (uykusuzluk), uyku bozuklukları

Göz bozuklukları

Seyrek: Görme bozuklukları, bulanık görme.

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo.

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, aritmi.

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Dispne.

Seyrek: Respiratuar distress, pnömonit ve pulmoner ödem.

Gastro-intestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Diyare, ağız kuruluğu, flatulans (midede gaz birikimi).

Seyrek: Karın ağrısı, konstipasyon (kabızlık), dispepsi, kusma.

Bilinmiyor: Gastrit.

Hepato-biliyer bozukluklar

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon / karaciğer bozukluğu.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Seyrek: Anjiyoödem, eritem, kaşıntı, raş (döküntü, kurdeşen), hiperhidroz, ürtiker.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas spazmları, miyalji.

Seyrek: Artralji, kas krampları, kol ve bacaklarda ağrı.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile fonksiyon bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı.

Seyrek: Grip benzeri semptomlar, ağrı.

Laboratuvar bulguları

Yaygın olmayan: Kanda ürik asit yükselmesi.

Seyrek: Kanda kreatinin yükselmesi, kanda kreatin fosfokinaz artışı, hepatik enzim artışı.

Her bir bileşene ilişkin ek bilgiler

Bu ürünün klinik araştırmalarında gözlenirse bile, her bir bileşenle ilgili daha önce bildirilen istenmeyen etkiler TENVIA ile birlikte potansiyel bir istenmeyen etki olabilir.

Telmisartan

Plasebo ve telmisartanla tedavi edilen hastalarda benzer sıklıkta istenmeyen etkiler oluşmuştur. Plasebo kontrollü deneylerde, telmisartanla raporlanan yan etkilerin bütünsel insidansı (%41.4), plasebo ile kıyaslanabilir (%43.9) bulunmuştur. Telmisartan ile tedavi edilen 5788 hipertansif hastanın dahil olduğu tüm klinik deneylerden elde edilen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir:

Her sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler ciddiyet azalmasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, sistit.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Eozinofili, anemi, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Hipersensitivite (aşırı duyarlık), anaflaktik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hiperkalemi.

Kardiyak bozukluklar

Bilinmiyor: Bradikardi.

Gastro-intestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Midede huzursuzluk hissi.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Egzema, ilaç döküntüsü, toksik deri döküntüsü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Bilinmiyor: Artroz, tendon ağrısı.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Bilinmiyor: Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Bilinmiyor: Asteni, ilaç etkisizliği.

Laboratuvar bulguları

Bilinmiyor: Hemoglobin azalması.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, elektrolit dengesizliğine neden olan hipovolemiyi oluşturabilir veya şiddetlendirebilir.

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla raporlanan bilinmeyen sıklıktaki istenmeyen etkiler:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Siyaloadenit.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu, lökopeni, nütropeni, agranülositoz, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite (aşırı duyarlık).

Endokrin bozukluklar

Bilinmiyor: Diabetes mellitusun yetersiz kontrolü.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Anoreksi, iştah kaybı, elektrolit dengesizliği, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipovolemi.

Psikiyatrik bozukluklar

Bilinmiyor: Huzursuzluk.

Sinir sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Sersemlik.

Göz bozuklukları

Bilinmiyor: Ksantopsia.

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Nekroza yol açan vaskülit.

Gastro-intestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Pankreatit, midede huzursuzluk hissi.

Hepato-biliyer bozukluklar

Bilinmiyor: Sarılık (hepatoselüler ya da kolestatik sarılık).

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Lupus benzeri sendrom, fotosensitivite reaksiyonları, deri döküntüsü, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Bilinmiyor: Halsizlik.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu, glikozüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Bilinmiyor: Pireksi (ateşli hastalık).

Laboratuvar bulguları

Bilinmiyor: Trigliseritlerde artış.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TENVIA ile doz aşımının tedavisine ilişkin spesifik veriler bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi, tabletlerin alınmasından sonra geçen süreye ve semptomların şiddetine bağlıdır. Emezis induksiyonu ve/veya gastrik lavaj, önerilen önlemler arasındadır.

Doz aşımının tedavisinde aktif tıbbi kömür yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin sık aralıklar ile izlenmelidir. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa, hasta sırtüstü pozisyonda yatırılmalı ve hızla tuz ve volüm replasmanı yapılmalıdır.

Telmisartan doz aşımındaki en muhtemel belirtilerin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenmektedir; aynı zamanda bradikardi de oluşabilir.

Hidroklorotiyazid doz aşımı, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit deplesyonu (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyon ile birlikte. Doz aşımında en sık rastlanan bulgu ve semptomlar, bulantı ve somnolanstır. Hipokalemi kas spazmları ile sonuçlanabilir ve /veya birlikte kullanılan dijital glikozitleri ya da belirli anti-aritmik ilaçlara bağlı kardiyak aritmileri ağırlaştırabilir.

İnsanlarda telmisartan doz aşımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Telmisartan kandan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile ne ölçüde uzaklaştırıldığı belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri , Diüretikkombinasyonları
ATC kodu: C09DA07

TENVIA, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu maddelerin bileşimi aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir; kan basıncını, bileşenler tek başına kullanıldığında elde edilen azalmadan daha büyük ölçüde azaltır.

Günde bir kez alınan TENVIA, terapötik doz aralığı boyunca, kan basıncında etkin ve dalgalanmasız, yumuşak bir azalma oluşturur.

Telmisartan

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT₁ tipi) antagonistidir. Telmisartan, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesine çok yüksek bir afinite göstererek anjiyotensin II ile yer değiştirir.

Telmisartan AT₁ reseptöründe herhangi bir kısmi agonist etki göstermez. Telmisartan AT₁ reseptörüne selektif olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma uzun sürelidir.

Telmisartan AT₂ 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 stimülasyonlarının etkileri bilinmemektedir. Telmisartan ile plazma aldosteron düzeyleri azalır. Telmisartan insan plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan bradikininini 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 ölçülebilir durumdadır.

İlk telmisartan dozundan sonra antihipertansif aktivite basamaklı olarak 3 saat içinde belirgin hale gelir. Kan basıncındaki maksimum azalma, genellikle tedaviye başladıktan 4 hafta sonra elde edilir ve uzun süreli tedavi boyunca kalıcı olur.

Antihipertansif etki, ilaç alındıktan sonraki 24 saat boyunca sabit olarak devam eder ve ambulatuar 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 görülmesiyle doğrulanmıştır.

Hipertansiyonu olan hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeksizin, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürür. Telmisartanın antihipertansif etkisi diğer antihipertansif ilaç sınıflarını temsil eden ajanların etkileriyle karşılaştırılabilir düzeydedir; bu özelliği, telmisartanın amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiyazid, losartan ve lisinopril ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

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

İki antihipertansif tedavinin doğrudan karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alanlara göre, telmisartan ile tedavi edilen hastalarda kuru öksürük insidansı anlamlı derecede daha az bulunmuştur.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, tiazid grubu bir diüretiktir. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, böbrek tübüllerinde elektrolit geri emilim mekanizmalarını etkiler; sodyum ve klorür atılımını, hemen hemen eşdeğer miktarlarda, direkt bir etki ile artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik aktivitesi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır, sonuçta idrarla potasyum ve bikarbonat kaybı artar ve serum potasyumu azalır.

Birlikte telmisartan kullanımı, muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajı yoluyla, bu diüretikler ile ilişkili potasyum kaybını tersine döndürme eğilimindedir.

Hidroklorotiyazidler ile diürez başlangıcı 2 saat içinde ortaya çıkar, doruk etki yaklaşık 4 saat içerisinde görülür ve etki 6-12 saat civarında kalıcı olur.

Epidemiyolojik çalışmalarda, hidroklorotiyazid ile uzun süreli tedavinin, kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığı gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve telmisartanın birlikte uygulanması, her iki ilacın da farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir.

Emilim:

Telmisartan: Oral uygulama sonrasında doruk telmisartan konsantrasyonlarına 0.5-1.5 saat içerisinde ulaşılır. 40 mg ve 160 mg dozlarında telmisartanın mutlak biyoyararlanımı, sırasıyla %42 ve %58'dir. Yiyecekler telmisartanın biyoyararlanımını hafifçe azaltır; plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) 40 mg tablet ile yaklaşık %6, 160 mg dozdan sonra ise yaklaşık %19 azalır. İster aç karına, ister yiyeceklerle birlikte alınsın,

uygulamadan 3 saat sonraki plazma telmisartan konsantrasyonları benzer düzeydedir. Eğri altı alandaki (EAA) bu küçük azalmanın terapötik etkide bir azalmaya neden olması beklenmez. Oral yoldan uygulanan telmisartanın farmakokinetiği, 20-160 mg arasında nonlineerdir; plazma konsantrasyonları (C_{maks} ve EAA) artan dozlar ile orantılı bir artıştan daha büyük bir yükselme gösterir. Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

Hidroklorotiyazid: Oral TENVIA uygulamasından sonra doruk hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına, yaklaşık 1.0-3.0 saat içerisinde ulaşılır. Renal yoldan kümülatif hidroklorotiyazid ekskresyonu temelinde mutlak biyoyararlanımı %60 civarındadır.

Dağılım:

Telmisartan: Telmisartan esas olarak albumin ve alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (> %99.5). Telmisartanın görünür dağılım hacmi yaklaşık 500 L'dir ve dokularda ilave bir bağlanmaya işaret etmektedir.

Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazid, plazmada proteinlere %64 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0.8 ± 0.3 L/kg'dır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Telmisartan: Gerek intravenöz gerekse oral ^{14}C işaretli telmisartan uygulamasından sonra, uygulanan dozun çoğu (< %97), biliyer ekskresyon yoluyla, feçes ile elimine edilmektedir. İdrarda yalnızca çok küçük miktarlarda bulunmaktadır.

Telmisartan konjugasyon yoluyla metabolize olur ve farmakolojik olarak inaktif açilglukuronid oluşturur. Ana bileşiğin glukuronidi, insanlarda tanımlanan tek metabolittir.

Tek doz ^{14}C işaretli telmisartan uygulamasından sonra glukuronid formu, plazmada ölçülen radyoaktivitenin yaklaşık %11'ini temsil eder. Sitokrom P450 izoenzimleri, telmisartan metabolizmasında yer almazlar. Oral uygulamadan sonra telmisartanın total plazma klerensi, 1500 mL/dk'dan yüksektir. Terminal eliminasyon yarı-ömrü, 20 saatin üzerindedir.

Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazid insanlarda metabolize olmaz ve neredeyse tamamen, idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır. Oral dozun %60 civarı, 48 saat içerisinde değişmemiş ilaç olarak elimine edilir. Renal klerensi yaklaşık 250-300 mL/dk'dır. Hidroklorotiyazidin terminal eliminasyon yarı-ömrü, 10-15 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Telmisartanın farmakokinetiği yaşlılar ve 65 yaşından genç olanlar arasında farklılık göstermez.

Cinsiyet:

Plazma telmisartan konsantrasyonları, genellikle kadınlarda erkeklerden 2-3 kat yüksektir. Bununla birlikte klinik araştırmalarda, kadınlardaki kan basıncı yanıtında ya da ortostatik hipotansiyon insidansında anlamlı artışlar bulunmamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Kadınlarda erkek olgulara göre, daha yüksek plazma hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına doğru bir eğilim vardır. Bu durumun klinik önem taşıdığı düşünölmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Renal ekskresyon, telmisartanın klerensine katkıda bulunmaz. Hafif ile orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalardaki küçük deneyimler temelinde (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk, ortalama 50 mL/dk civarında), böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Telmisartan kandan diyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon hızı azalır.

Ortalama kreatinin klerensi 90 mL/dk olan hastalar üzerinde yapılan tipik bir çalışmada, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarı ömrü artmıştır. Fonksiyonel olarak anefrik hastalarda, eliminasyon yarı ömrü 34 saat civarındadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda yürütülen farmakokinetik çalışmalarda, mutlak biyoyararlanımda yaklaşık %100'e varan bir artış gösterilmiştir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü değişmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Normotansif sıçanlar ve köpeklerde, telmisartan ve hidroklorotiyazid birlikte uygulanarak yürütülen klinik öncesi güvenlik çalışmalarında, klinikteki terapötik aralık ile karşılaştırılabilir bir ilaç teması sağlayan dozlar, her iki bileşiğin tek başına uygulamasıyla daha öncesinde gözlenenlerden başka, ilave herhangi bir bulguya yol açmamıştır. İnsanlardaki terapötik kullanımda önem taşıyabilecek hiçbir toksikolojik bulgu gözlenmemiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri ile yapılan klinik öncesi güvenlik çalışmaları dolayısıyla da iyi bilinen toksikolojik bulgular şunlardır; kırmızı hücrelere ilişkin parametrelerde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmalar, böbrek hemodinamiğinde değişmeler (kan üre azotu ve kreatininde yükselme), plazma renin aktivitesinde yükselme jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi ve mide mukozasında yaranma.

Gastrik lezyonlar, ağızdan serum fizyolojik suplemantasyonu ve hayvanların gruplar halinde barındırılmaları ile önlenebilmiş ya da düzelmeye elde edilmiştir. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Bu bulguların, telmisartanın farmakolojik aktivitesine bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Telmisartan in vitro çalışmalarda hiçbir mutajenisite ve önemli klastojenik aktivite belirtisi göstermemiş ve sıçanlarda ve farelerde herhangi bir karsinogenisite belirtisi oluşturmamıştır. Hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmalarda bazı deneysel modellerde genotoksik ve karsinogenik etki yönünde bazı kuşkulu belirtiler gösterilmiştir. Ancak hidroklorotiyazid ile insanlardaki geniş deneyimlerde, bu bileşiğin kullanımı ile neoplazmalarda artış arasında herhangi bir bağlantı gösterilememiştir.

Tekil bileşikler olarak ya da kombinasyon şeklinde uygulanan ne telmisartan, ne de hidroklorotiyazid için herhangi bir teratojenik ya da embriyotoksik potansiyel belirtisi bulunmamaktadır. Ancak hayvan çalışmalarında telmisartanın, yavruların doğum sonrası gelişmeleri üzerinde zararlı potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir; daha düşük vücut ağırlığı, göz açılmasında gecikme ve daha yüksek mortalite.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Amonyak

PVP K 25

Trometamol

Mannitol (E421)

Aerosil 200

Starch RX 1500

Kırmızı demir oksit (E172)

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alü/Alü blister ambalaj;

Blister şeritler içinde 28, 84 ve 98 tabletlik kutular.

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

Özel bir önlem gerekmemektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Tozkoparan Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ