

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELZAP® 40 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet

40 mg telmisartan içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol 162,20 mg

Sodyum hidroksit 3,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Her iki yüzü çentikli, kirli beyaz sarımsı renkte, uzun bikonveks tablet.

Tablet, çentik bölümlerinden iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon tedavisi (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Kardiyovasküler koruma

Aşağıdaki bozuklukların bulunduğu hastalarda kardiyovasküler morbiditenin azaltılması:

i) Belirgin aterotrombotik kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı öyküsü, felç veya periferik arter hastalığı) veya

ii) Belgelenmiş hedef organ hasarı ile birlikte olan tip 2 diabetes mellitus

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama sıklığı:

Esansiyel hipertansiyon tedavisi

Önerilen 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 tek doz 80 mg'a arttırılabilir.

Telmisartan, alternatif olarak, telmisartan ile birlikte kullanıldığında kan basıncında ilave bir düşürücü etki yaptığı gösterilen hidrokortiyazid 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. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Kardiyovasküler koruma:

Önerilen doz günde bir kez 80 mg'dır. Kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için 80 mg altındaki telmisartan dozlarının etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Kardiyovasküler morbiditeyi azaltmak için telmisartan tedavisine başlarken, kan basıncının yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir ve eğer uygunsa kan basıncını düşüren ilaçlarda ayarlama yapılmasına ihtiyaç olabilir.

Uygulama şekli:

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

Bu ilacı kullanmadan önce alınacak önlemler

Telmisartan tabletler nem çekici özelliktedir. Bu nedenle nemden korumak üzere, açılmamış blister ambalajlarında saklanmalı ve her bir tablet blisterinden sadece kullanımından hemen önce çıkarılmalıdır.

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 ve orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda pozolojide ayarlama yapılması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

TELZAP® şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Hafif ya da 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 yardımcı maddelerinden birine aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1),
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Biliyer obstrüktif bozukluklar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- TELZAP ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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 uygunsuz 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 telmisartan için hepatik klerensin azalmış olabileceği düşünülmelidir.

TELZAP® hafif-orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılacaksa özel dikkat gösterilmelidir. Günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu 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 fonksiyonu bozulmuş hastalarda kullanıldığında, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda telmisartanın uygulanması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

İntravasküler hacim kaybı:

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar:

Vasküler tonusu ve böbrek fonksiyonu başlıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanan hastalarda (örneğin şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir böbrek bozukluğu olan hastalar), telmisartan gibi bu sistemi etkileyen ilaçlarla tedavi esnasında, 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 cevap vermeyecektir. Bu nedenle TELZAP® kullanımı önerilmemektedir.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatatörlerde olduğu gibi, aort stenozu veya mitral stenoz ya da 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. Gerekğinde, 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 düşünülmeden önce yarar-zarar oranı değerlendirilmelidir.

Hiperkalemi için ana risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, renal bozukluk, hastanın 70 yaşından büyük olması
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya daha fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile kombine tedaviler: Hiperkalemiyi tetikleyebilen ilaçlar veya terapötik ilaç sınıfları: Potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ) heparin, immünsupresif ilaçlar (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprimdir.
- Dehidratasyon, akut kardiyak yetmezlik, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarının kötüye gitmesi, böbreğin durumunun ani kötüleşmesi (örneğin enfeksiyon hastalıkları), hücresel - erime (örneğin akut ekstremitte iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma).

Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Sorbitol:

TELZAP® 40 mg tablet, tablet başına 162,2 mg sorbitol (E420) içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir, yani esasen sodyum bulundurmamaktadır.

Etnik farklılıklar:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri için 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 kardiyopatisi 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 ilaçlarla olduğu gibi, telmisartan hiperkalemiyi arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Risk, hiperkalemiyi arttıran diğer ilaçlar ile [potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin

II reseptör antagonistleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler), heparin, immüsupresifler (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, ADE inhibitörleri veya NSAİİ'ler ile kombinasyon tedavisinden kaynaklanan risk, uyarı ve önlemlere sıkı sıkıya uyulması koşuluyla daha düşüktür.

Aliskiren

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Lityum:

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. TELZAP® 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 antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ):

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (yani antiinflatuar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) ile tedavi anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonları bozuk yaşlılar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklooksigenaz (COX) enzimini 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 yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşzamanlı tedaviye başlanmasından hemen sonra ve izleyen aşamalarda böbrek fonksiyonu periyodik olarak izlenmelidir.

Yapılan bir çalışmada telmisartan ile ramiprilin eşzamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde 2,5 kata kadar artışa yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Diüretikler (tiyazid veya loop diüretikler):

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

Eşzamanlı kullanım sırasında şu bilgiler dikkate alınmalıdır:

Diğer antihipertansif ajanlar

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

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak, şu ilaçların telmisartan dahil tüm antihipertansif ilaçların 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, ikinci ve üçüncü trimester 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 yöntemlerini kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

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

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte riskte küçük bir artış dahi ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile kontrollü epidemiyolojik veriler olmamakla 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 antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun ise, alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, insanlarda fetotoksitaya (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gerilik) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir. (Ayrıca 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 kullanmış olan infantlar, hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında TELZAP® kullanımını ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde TELZAP® kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan ve preterm infantların emzirilmesi döneminde, laktasyon dönemindeki güvenilirlik profilinin daha iyi olduğu bilinen alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Klinik öncesi çalışmalarda, TELZAP®'ın kadın ve erkek 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 ve sersemleme görülebileceği akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Ciddi advers etkiler arasında, seyrek olarak ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) görülen anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem ve akut renal yetmezlik bulunur.

Hipertansiyon tedavisi gören hastalar üzerindeki plasebo kontrollü klinik çalışmalarda telmisartan ile bildirilen istenmeyen olayların bütünsel insidansı (%41,4), genellikle plasebo ile (% 43,9) karşılaştırılabilir durumdaydı. Advers etkilerin insidansı doza bağlı değildi ve hastanın cinsiyeti, yaşı ya da ırkı ile herhangi bir bağıntı göstermemekteydi. Kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için tedavi gören hastalarda telmisartanın güvenilirlik profili, hipertansif hastalardan elde edilen verilerle tutarlı bulunmuştur.

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları, 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 süreli üç klinik çalışmada bildirilen ciddi advers etkiler ve tedavinin sonlandırılmasına yol açan advers etkiler de dikkate alınmıştır.

İstenmeyen etkilerin çizelgeli özeti

Aşağıda 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 $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Her sıklık grubundaki advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Seyrek: Sepsis (fatal sonuçlananlar dahil¹)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Seyrek: Eozinofili, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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: Hipotansiyon², ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük

Çok seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı⁴

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Ağız kuruluğu, midede rahatsızlık hissi, disguzi

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon/karaciğer bozukluğu³

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, hiperhidroz, döküntü

Seyrek: Anjiyoödem (fatal sonuçların dahil), egzama, eritem, ürtiker, ilaç erüpsiyonu, toksik deri erüpsiyon

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon 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: Kan kreatinin artışı
Seyrek: Hemoglobinde azalma, kanda ürik asit artışı, hepatik enzimlerde yükselme, kanda kreatin fosfokinaz artışı

^{1,2,3,4}: 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 olabilir. (Bkz. Bölüm 5.1)

Hipotansiyon

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

Hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu

Pazarlama sonrası deneyimlerde 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Semptomlar:

Telmisartan doz aşımının en göze çarpan belirtileri hipotansiyon ve taşikardi olmuştur. Bradikardi, sersemleme, serum kreatininde artma ve akut renal 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 (AT₁ tipi) antagonistidir. Telmisartan, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesine çok yüksek bir afinite gösterir ve anjiyotensin II ile yer değiştirir. Telmisartan AT₁ reseptöründe herhangi bir kısmi agonist etki göstermez. Telmisartan AT₁ reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartan, AT₂ ve özellikleri daha az bilinen diğer 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 plazmasındaki renini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan bradikininin de parçalayan enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin 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 ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan önceki 4 saati de kapsar. Bu özellik plasebo kontrollü klinik çalışmalarda 40 ve 80 mg telmisartan dozlarından sonra çukur-doruk oranının sürekli olarak % 80'in üzerinde görülmesi ile doğrulanmıştır.

Başlangıç dönemindeki sistolik kan basıncına geri dönülme 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 katkısı henüz tanımlanmamıştır. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer antihipertansif ilaç sınıflarındaki ilaçlarla benzerdir (klinik çalışmalarda telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidrokloriyazid ve lizinopril karşılaştırılmıştır).

Telmisartan tedavisinin aniden kesilmesi sonrasında kan basıncı, rebound hipertansiyon belirtisi 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 *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial; Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonu ile Sürekli Tedavide Global Sonlanım Noktaları Araştırması), telmisartan, ramipril ve telmisartan ile ramipril kombinasyonunun kardiyovasküler sonuçlar üstündeki etkilerini, kardiyovasküler sonuçlar açısından risk altındaki bir popülasyonda, yani 55 yaş ve üzerinde koroner arter hastalığı, inme, TIA, periferik arter hastalığı veya Tip 2 diyabeti olan ve uç organ hasarı (örn. retinopati, sol ventriküler hipertrofi, makroalbuminüri veya mikroalbuminüri) bulunduğu kanıtlanmış 25620 hastada karşılaştırılmıştır.

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

Telmisartan, kardiyovasküler ölüm, ölümlerle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü, ölümlerle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma şeklindeki birincil birleşik sonlanım noktalarının azaltılması açısından telmisartan ramipril ile benzer etki göstermiştir. Birincil sonlanım noktası insidansı telmisartan (% 16,7) ve ramipril (% 16,5) grupları için 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 tedavisi gören hastalarda sırasıyla % 11,6 ve % 11,8 idi.

Önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, ölümlerle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve ölümlerle 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 Sonuçlarının Önlenmesini Değerlendirme Çalışması) çalışmasındaki birincil sonlanım noktasıdır.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II

reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

TRANSCEND çalışması, ADE-I 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 etme 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 birleşik 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 yarar ile ilgili kanıt yoktur (tehlike oranı 1,03, %95 GA 0,85 – 1,24).

Öksürük ve anjiyoödem telmisartan ile 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, ramipril ve telmisartan kombinasyonunun kullanımı bu hasta grubunda önerilmez.

“İkincil inmelerden efektif kaçınma için önleme rejimleri” (PRoFESS) çalışmasında 50 yaş ve üzerinde, yakın zaman önce inme geçirmiş hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, telmisartan ile sepsis insidansı biraz daha yüksek bulunmuştur, % 0,70’ya karşılık % 0,49 [RR 1,43 (% 95 güvenlik aralığı 1,00 – 2,06)]. Fatal sepsis vakalarının insidansı telmisartan alan hastalar için (%0,33) plaseboya göre artmıştır (% 0,16) [RR 2,07 (% 95 güvenlik aralığı 1,14 – 3,76)]. Telmisartan kullanımı ile ilişkili olarak gözlenen sepsis insidansındaki artış ya tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Telmisartan yiyeceklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alandaki (EAA_{0-∞}) 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 bağlanmaktadır (> % 99,5). Kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi (V_{dss}) 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 ≥ 20 saat olan bir eksponansiyel azalma farmakokinetiği ile karakterizedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha düşük oranda olmak üzere plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin 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 erkeklere göre daha yüksektir. Ancak bu durumun etkililik üzerine bir etkisi yoktur.

Oral (ve intravenöz) uygulamadan sonra telmisartan hemen hemen yalnız feçes yoluyla ve tamamen değişmemiş bileşik halinde atılır. Kümülatif üriner atılımı, dozun % 1'inden daha azdır. Total plazma klerensi (Cl_{tot}) (yaklaşık 1.000 ml/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 farklılıklar gözlenmiştir. Kadınlarda erkeklere göre C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık olarak sırasıyla 3 ve 2 kat daha yüksek değerler elde edilmiştir.

Yaşlılar:

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

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, plazma konsantrasyonlarının 2 katına çıktığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, 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 olan hastalarda yürütülen farmakokinetik çalışmalarda, mutlak biyoyararlanımda yaklaşık % 100'e varan bir artış gösterilmiştir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi güvenilirlik çalışmalarında, normotansif hayvanlarda, klinik terapötik aralık ile benzer bir ilaç maruziyeti sağlayan dozlar, kırmızı hücrelerdeki parametrelerde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, böbrek hemodinamiğinde değişmelere (kan üre azotu ve kreatininde yükselme) ve aynı zamanda serum potasyumunda artışa neden olmuştur. Köpeklerde renal tübül 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 yürütülen klinik öncesi çalışmalardan bilinen bu farmakolojik yan etkiler ağızdan serum fizyolojik desteği ile önlenmiştir.

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

Teratojenik etki açısından açık bir kanıt gözlenmemiştir. Bununla birlikte, telmisartanın toksik doz düzeylerinde yavruların doğum sonrası gelişmesi üzerinde daha düşük vücut ağırlığı ve göz açılmasında gecikme gibi etkiler gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda hiçbir mutajenite ve ilgili klastojenik aktivite verisi yoktur. Sıçanlarda ve farelerde karsinojeniteye yönelik veri bulunmamıştır.

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

TELZAP® 40 mg Tablet Al/Al blister ambalajında 28 ya da 84 tablet içeren, katlanmış kağıt kutularda bulunmaktadır

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)

225/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ