

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULOXETİC 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet; 20 mg telmisartan içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzünde "T20" baskılı, beyaz veya beyazımsı renkte yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ULOXETİC esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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 artırılabilir.

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

Uygulama şekli:

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

Bu ilacı kullanmadan önce alınacak önlemler:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

ULOXETİC, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hafif veya 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.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1),
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6),
- Biliyer obstrüktif bozukluklar,

- Şiddetli karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri başlatılmamalıdır.

Anjiyotensin II reseptör antagonisti tedavisine devam edilmesi zorunlu görülmedikçe, gebelik planlayan hastalarda, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip, alternatif anti-hipertansif tedavi ajanlarına geçiş yapılmalıdır.

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

Karaciğer yetmezliği:

Telmisartan büyük oranda safra ile atılır. Bu nedenle, kolestazi, biliyer obstrüktif bozuklukları veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ULOXETİC verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu hastalarda telmisartan için hepatik klerensin azalmış olabileceği düşünülmelidir.

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

Renovasküler hipertansiyon:

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

Renal yetmezlik ve renal transplantasyon:

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

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

İntravasküler hacim kaybı:

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikili blokajı:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibe edilmesinin bir sonucu olarak, duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyen ilaçlarla kombine edildiğinde, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında değişimler (akut böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ikili blokajı (örn. Telmisartanın renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin diğer blokerleri ile birlikte uygulanması) bu nedenle önerilmez. Birlikte kullanım gerekli görülüyorsa, böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar:

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

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

İnsülin veya antidiyabetiklerle tedavi gören diyabetik hastalar:

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

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanımı, hiperkalemiye neden olabilir. Yaşlılarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyabet hastalarında, potasyum düzeylerini etkileyen diğer ilaçları birlikte kullanan kişilerde ve/veya araya giren başka olayları yaşayan hastalarda hiperkalemi ölümcül olabilir.

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

Hiperkalemi için ana risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, renal bozukluk, hastanın 70 yaşından daha büyük olması
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya daha fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile kombine tedaviler. Hiperkalemiyi tetikleyen ilaçlar veya terapötik ilaç sınıfları, potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, non-steroid antienflammatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler), heparin, immünsupresif ilaçlar (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprimdir.
- Dehidratasyon, akut kardiyak yetmezlik, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarının kötüye gitmesi (örn. enfeksiyon hastalıkları), hücresel erime (örn. akut ekstremité iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma).

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

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 ilaçlarla [potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler), heparin, immünosupresif ilaçlar (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprim] birlikte kullanım durumunda artar.

Hiperkaleminin ortaya çıkışı, ilgili risk faktörlerine bağlıdır. Risk yukarıda sayılan tedavi kombinasyonlarında artar. Risk, özellikle, potasyum tutucu diüretiklerle ve potasyum içeren tuz takviyeleri ile kombinasyon tedavisi uygulandığında yüksektir. Örnek olarak, ACE inhibitörleri veya NSAİİ'ler ile kombinasyon tedavisinden kaynaklanan risk, uyarı ve önlemlere sıkı sıkıya uyulması koşuluyla daha düşüktür.

Aşağıda belirtilen ilaçlarla eş zamanlı kullanım önerilmez

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri:

Temisartan 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 eş zamanlı kullanım endike ise, bu kombinasyonlar dikkatle kullanılmalı ve serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir.

Lityum:

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör

antagonistleri ile de olgular bildirilmiştir. Bu ilaçların birlikte kullanımları gerekli görülüyorsa, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Aşağıda belirtilen ilaçlarla eş zamanlı kullanım sırasında dikkat edilmelidir

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ'ler):

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (yani antienflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAEİ'ler) ile tedavi, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş bazı hastalarda (örn. dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonları bozuk yaşlılar), anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve siklooksijenazı inhibe eden ajanların eş zamanlı 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 eş zamanlı tedavinin başlanmasından hemen sonra ve izleyen aşamalarda böbrek fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Yapılan bir çalışmada, telmisartan ile ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin AUC_{0-24} 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 hidroklorotiyazid (tiyazid diüretik) gibi diüretiklerin yüksek dozlarıyla ön tedavi, telmisartan tedavisine başlandığında, hacim kaybı ve hipotansiyon riski ile sonuçlanabilir.

Eş zamanlı kullanımları sırasında aşağıdaki bilgiler dikkate alınmalıdır:

Diğer antihipertansif ajanlar:

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

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak, şu ilaçların, telmisartan dahil tüm antihipertansif ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirmesi beklenebilir: Baklofen, amifostin. Ayrıca ortostatik hipotansiyon alkol, barbitüratlar, narkotikler veya antidepresanlarla artabilir.

Kortikosteroidler (sistemik uygulama):

Antihipertansif etkide azalma beklenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester için C; 2. ve 3. trimesterler için D

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

Telmisartanın gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

ACE 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 fetotoksositeye (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz,

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

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanan infantlar, hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi çalışmalarda, telmisartanın erkek ve kadın fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ULOXETİC 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 ve anjiyoödem ve akut renal yetmezlik bulunur.

Hipertansiyon tedavisi gören hastalar üzerindeki kontrollü klinik araştırmalarda 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 güvenlik profili, hipertansif hastalardan elde edilen verilerle tutarlı bulunmuştur.

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonlar, hipertansiyon için tedavi edilen hastalardaki kontrollü klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan bir araya getirilmiştir. Listede aynı zamanda, kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için altı yıla kadar sürelerle telmisartan ile tedavi edilen 21.642 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

Aşağıdaki listede belirtilen istenmeyen etkilerin sıklık tanımları şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda 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 dahil)¹

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, flatulans, kusma

Seyrek: Ağız kuruluğu, midede rahatsızlık hissi

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon/karaciğer bozukluğu³

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, hiperhidrozis, döküntü

Seyrek: Anjiyoödem (fatal sonuçlanım dahil), egzama, eritem, ürtiker, ilaç erupsiyonu, toksik deri erupsiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu 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 yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni (halsizlik)

Seyrek: Grip benzeri hastalık

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

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

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

Seçilen advers etkilerle ilgili açıklamalar

Sepsis:

İkincil inmelerden efektif kaçınma için önleme rejimleri (PRoFESS) çalışmasında, telmisartan kullanımı ile sepsis insidansında, plaseboya göre artış gözlenmiştir. Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Hipotansiyon:

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

Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu:

Telmisartanla elde edilen pazarlama sonrası deneyimlerde, 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 (TÜFAM)’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 idi. Bradikardi, sersemleme, serum kreatininde artış ve akut renal yetmezlik de bildirilmiştir.

Tedavi:

Telmisartan hemodiyalizle 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 elektolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonunda tutulmalı ve hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri

ATC kodu: C09CA07

Etki mekanizması:

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT_1 tipi) antagonistidir. Telmisartan, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT_1 reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesine çok yüksek bir afinite gösterir ve anjiyotensin II ile yer değiştirir. Telmisartan AT_1 reseptöründe herhangi bir kısmi agonist etki göstermez. Telmisartan AT_1 reseptörüne selektif olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma uzun sürelidir.

Telmisartan AT_2 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 plazmasındaki renini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan bradikininin de parçalayan enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle bradikininin aracılık ettiği istenmeyen etkileri şiddetlendirmesi beklenmez.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Esansiyel hipertansiyonun 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 ambulator 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.

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 de diyastolik kan basıncını düşürür. İlacın diüretik ve natriüretik etkilerinin hipotansif etkisine katkısı henüz tanımlanmamıştır. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer antihipertansif ilaç sınıflarındaki ilaçlarla benzerdir (klinik çalışmalarda telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiyazid ve lizinopril karşılaştırılmıştır).

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

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

Kardiyovasküler olayların önlenmesi:

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonu ile Sürekli Tedavide Global Sonlanım Noktaları Araştırması), telmisartan, ramipril ve telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini, kardiyovasküler olaylar açısından risk altındaki bir popülasyonda, yani, 55 yaşında veya daha yaşlı, koroner arter hastalığı, inme, Trans İskemik Atak (TIA), periferik arter hastalığı veya Tip 2 diyabeti olan ve uç organ hasarı (örn: retinopati, sol ventriküler hipertrofi, makroalbuminüri veya mikroalbuminüri) bulunduğu kanıtlanmış, 25.620 hastada karşılaştırmıştır.

Hastalar, 3 tedavi grubuna randomize edilmiştir: Telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576) veya telmisartan 80 mg ile ramipril 10 mg kombinasyonu (n= 8.502). Bu gruplar ortalama olarak 4,5 yıl gözlenmiştir.

Telmisartan, kardiyovasküler ölüm, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma şeklindeki birincil birleşik sonlanım noktalarının azaltılması açısından ramipril ile benzer etki göstermiştir. Birincil sonlanım noktası insidansı telmisartan (%16,7) ve ramipril (%16,5) grupları için benzer bulunmuştur. Telmisartanla 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, ölümle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve ölümle sonuçlanmayan inme açısından telmisartan, ramipril ile benzer etkilikte bulunmuştur [0,99 (%97,5 GA 0,90-1,08), p(üstünlük yok)=0,0004]. Bunlar, ramiprili plasebo ile kıyaslayan referans HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study / Kardiyak Sonuçlanımların Önlenmesini Deęerlendirme Çalışması) çalışmasındaki primer sonlanım noktasıdır.

TRANSCEND çalışması, ACE-I toleransı olmayan hastaları randomize etmiştir. Bu grubun dahil edilme kriterleri, diğer açılardan, telmisartan 80 mg (n=2.954) veya plasebo (n=2.972) gruplarının yer aldığı ONTARGET çalışmasındaki dahil edilme kriterlerine benzerdir. Her iki ilaç da standart tedaviye ek olarak verilmiştir. Ortalama izleme süresi 4 yıl ve 8 aydı. Birincil birleşik sonlanım noktalarının (kardiyovasküler ölüm, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma) insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [telmisartan grubunda %15,7 ve plasebo grubunda %17, tehlike oranı 0,92 (%95 GA 0,81-1,05; p=0,22)]. Önceden belirlenmiş ikincil birleşik sonlanım noktası açısından (kardiyovasküler ölüm, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümle sonuçlanmayan inme) telmisartan plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur [0,87 (%95 GA 0,76-1; p=0,048)]. Kardiyovasküler mortalite üzerinde bir yararla ilgili kanıt yoktur (tehlike oranı 1,03; %95 GA 0,85-1,24).

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

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

PRoFESS çalışmasında 50 yaşında veya daha yaşlı, yakın zaman önce inme geçirmiş hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, telmisartan ile sepsis insidansı biraz daha yüksek bulunmuştur; %0,7'ye karşılık %0,49 [RR 1,43 (%95 güvenlik aralığı 1- 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 tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

Telmisartan esas olarak albumin 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 glukuronidine konjugasyonu ile metabolize olur. Konjugat için hiçbir farmakolojik aktivite gösterilmemiştir.

Eliminasyon:

Telmisartan terminal eliminasyon yarı ömrü >20 saat olan biekspansiyel azalma farmakokinetiği ile karakterizedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha düşük oranda olmak üzere, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), doz ile orantısız olarak artar. Telmisartan önerilen dozlarda alındığında, 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 1000 mL/dk), hepatik kan akımı (yaklaşık 1500 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.

Yaşlı hastalar:

Telmisartanın farmakokinetiği yaşlılar ve 65 yaşından 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 yarılanma 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 yarılanma ömrü değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Her iki türde de plazma renin aktivitesinde artış ve renal jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. ACE inhibitörlerinin ve öteki anjiyotensin II 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 mutajenisite ve ilgili klastojenik aktivite verisi yoktu. Sıçanlarda ve farelerde karsinogeneziteye yönelik veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Kollidon 30

Meglumin

Sodyum hidroksit

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 saklanmalıdır.

Rutubetten ve ısıdan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ULOXETİC 20 mg tablet, Alu/Alu-Alu blister ambalajlarda 28 adet tablet içeren 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/105

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.03.2023

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ