

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİCARDİS 80 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet,
80 mg telmisartan içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 337,280 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzünde şirket logosu, diğer yüzünde "52H" kodu bulunan, beyaz renkli, oblong, 4.6 mm'lik tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Erişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisi.

Kardiyovasküler olayların önlenmesi

Aşağıdaki hastalarda kardiyovasküler morbiditenin azaltılması:

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

(Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji ve uygulama sıklığı:

Esansiyel hipertansiyon tedavisi

Olağan etkili doz günde bir kez 40 mg'dır. Bazı hastalar günlük 20 mg doz ile yarar sağlayabilirler. Hedeflenen kan basıncının elde edilemediği durumlarda, telmisartan dozu maksimum günde bir kez 80 mg'a artırılabilir. Doz artırımını düşünüldüğünde, maksimum antihipertansif etkinin tedavi başlangıcından genellikle 4 ila 8 hafta sonra elde edildiği akılda tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Telmisartan, alternatif olarak, telmisartan ile birlikte kullanıldığında kan basıncında ilave bir düşürücü etki yaptığı gösterilen hidroklorotiyazid gibi, tiazid grubu diüretikler ile kombine olarak da kullanılabilir.

Kardiyovasküler olayların önlenmesi

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

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

(Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Uygulama şekli:

MİCARDİS günde bir kez oral yolla uygulanır, tek başına ya da yiyeceklerle birlikte yutulabilir. Bol miktarda su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Bu ilacı kullanmadan önce alınacak önlemler:

MİCARDİS tabletler nem çekici özelliktedir. Bu nedenle MİCARDİS, bozulmamış blister ambalajında muhafaza edilmeli ve her bir tablet blisterinden, sadece kullanımından hemen önce çıkartılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalize giren 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. Telmisartan hemofiltrasyon ile kandan uzaklaştırılmaz ve diyaliz edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

MİCARDİS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük doz, günde bir kez alınan 40 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda MİCARDİS kullanımının etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Mevcut veriler 5.1 ve 5.2 bölümünde açıklanmıştır. Ancak pozoloji ile ilgili bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1),
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6),
- Biliyer obstrüktif hastalıklar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan

hastalarda günlük doz, günde bir kez alınan 40 mg'ı geçmemelidir.

MİCARDİS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<60 mL/dak/1,73 m²) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör blokörleri başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör blokörleri ile tedaviye devam edilmesi zorunlu görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip, alternatif bir anti-hipertansif tedaviye geçirilmelidir.

Gebelik tanısı konulduğunda, anjiyotensin II reseptör blokörleriyle tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer 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 MİCARDİS verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensinin azalmış olabileceği düşünülmelidir. MİCARDİS, hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılacaksa özel dikkat gösterilmelidir. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük doz, günde bir kez alınan 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 böbrek transplantasyonu:

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

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

Telmisartan hemofiltrasyon ile kandan uzaklaştırılmaz ve diyaliz edilemez.

Hacim ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalar:

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

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

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığına ve böbrek fonksiyonlarının azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II

reseptör blokörleri veya aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülüyorsa, bu tedavi sadece bir uzmanın gözetimi altında yapılmalı ve renal fonksiyonlar, elektrolitler ve kan basıncı, sık aralıklarla ve yakından izlenmelidir.

Diabetik nefropatisi olan hastalarda, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri 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, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya seyrek olarak akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Primer aldosteronizm

Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara cevap vermeyecektir. Bu nedenle MİCARDİS 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.

İnsülin ya da antidiyabetiklerle tedavi edilen diyabetik hastalar:

Bu hastalarda telmisartan tedavisi sırasında hipoglisemi ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu hastalarda kan glikoz 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 yükseltebilen diğer ilaçları birlikte kullanan kişilerde ve/veya araya giren başka olayları yaşayan hastalarda hiperkalemi ölümcül olabilir.

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

Hiperkalemi için ana risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hastanın 70 yaşından daha büyük olması.
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir ya da daha fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile kombine tedaviler. Hiperkalemiyi tetikleyen ilaçlar veya terapötik ilaç sınıfları şunlardır: Potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler), heparin, immünosupresif ilaçlar (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprim.
- Araya giren olaylar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanasyon, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarının kötüye gitmesi, böbreklerin durumunun aniden

kötüleşmesi (Örneğin: Enfeksiyon hastalıkları), hücresel lizis (Örneğin: Akut ekstremité iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma)

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

Bağırsak anjiyoödem

Anjiyotensin II reseptörü blokörleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü blokörü kesildikten sonra semptomlar düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödem teşhisi konulursa, MİCARDİS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzeline kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

Sorbitol

MİCARDİS, 337,280 mg sorbitol içerir. Kalıtsal fruktoz intoleransı olan hastalara bu ilaç verilmemelidir.

Etnik farklılıklar

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

İskemik kalp hastalığı

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.

MİCARDİS her bir tablet başına 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Digoksin:

Telmisartan digoksin ile eş zamanlı kullanıldığında, digoksin pik plazma konsantrasyonunda (%49) ve çukur konsantrasyonunda (%20) medyan artışlar gözlenmiştir. Digoksin düzeylerinin terapötik sınırlar içinde kalmasını sağlamak üzere, telmisartan tedavisine başlarken, doz ayarlaması yaparken ve tedaviyi keserken digoksin düzeyleri izlenmelidir.

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, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri, nonsteroid antiinflatuar 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, ADE inhibitörleri veya NSAİİ'lar ile kombinasyon tedavisinden kaynaklanan risk, uyarı ve

önlemlere sıkı sıkıya uyulması koşuluyla, daha düşüktür.

Şu ilaçlarla eş zamanlı kullanım önerilmez

Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum takviyeleri

Telmisartan gibi anjiyotensin II reseptör blokörleri, diüretiklerle indüklenen potasyum kaybını azaltır. Spirinolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid gibi potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz takviyeleri, serum potasyum düzeylerinde önemli artışlara neden olabilir. Tanısı konmuş hipokalemi nedeniyle eşzamanlı 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 blokörlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu ilaçların birlikte kullanımları gerekli görülüyorsa, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Şu ilaçlarla eş zamanlı kullanım sırasında dikkat edilmelidir

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ):

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (yani, antiinflatuar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) ile tedavi, anjiyotensin II reseptör blokörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş bazı hastalarda (Örneğin: Dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonları bozuk yaşlı hastalar), anjiyotensin II reseptör blokörleri ve siklo-oksijenazı 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 yaşlılarda 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 ve ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin eğri altında kalan alan (EAA_{0-24}) ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) değerlerinde 2,5 kata kadar varan artışlara yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Diüretikler (tiyazid ya da lup diüretikleri)

Furosemid (lup 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 şu bilgiler dikkate alınmalıdır

Diğer antihipertansif ajanlar

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

Aliskiren ile kullanım:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri,

anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımı ile dual blokajının, tekli RAAS ajanının kullanımına kıyasla, daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Farmakolojik özelliklerine bağlı olarak şu ilaçların, telmisartan dahil bütün antihipertansiflerin hipotansif etkilerini güçlendirmesi beklenebilir: Baklofen, amifostin. Ayrıca, 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: D

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanımı, gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlaka gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif bir antihipertansif ilaç tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi

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

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılmasıyla ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte, riskteki küçük bir artış bile ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör blokörleriyle kontrollü epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte, benzer riskler bu sınıf ilaçların tümü için söz konusu olabilir. Anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleriyle tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa, alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör blokörlerinin 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 blokörlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

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

MİCARDİS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında MİCARDİS kullanımına ilişkin bilgi bulunmadığı için, emzirme döneminde MİCARDİS kullanılması önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yenidoğan ve preterm infantlar için, laktasyon dönemindeki güvenlik profilinin daha iyi olduğu bilinen alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi çalışmalarda, MİCARDİS'in erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MİCARDİS dahil, antihipertansif ilaçlarla tedavi uygulanan hastalarda, araç veya makine kullanılırken zaman zaman senkop veya vertigo görülebileceği akılda tutulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Ciddi advers ilaç reaksiyonları arasında, anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem seyrek olarak ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve akut böbrek yetmezliği bulunur.

Hipertansiyon tedavisi gören hastalar üzerindeki kontrollü klinik araştırmalarda telmisartan ile bildirilen advers reaksiyonların bütünsel insidansı (%41,4), genellikle plasebo (%43,9) ile benzer bulunmuştur. Advers reaksiyonların insidansı doza bağlı değildir ve hastaların cinsiyeti, yaşı ya da ırkı ile herhangi bir bağıntı göstermez. Kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için tedavi edilen hastalarda telmisartanın güvenlik profili, hipertansif hastalardan elde edilen verilerle tutarlı bulunmuştur.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, hipertansiyon için tedavi edilen hastalardaki kontrollü klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası raporlardan bir araya getirilmiştir. Listede aynı zamanda, kardiyovasküler morbiditenin azaltılması için altı yıla kadar sürelerle telmisartan ile tedavi edilen 21.642 hastayı kapsayan uzun dönemli üç klinik çalışmada bildirilen, ciddi advers reaksiyonlar ve tedavinin sonlandırılmasına yol açan advers reaksiyonlar da 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, 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

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anaflaktik reaksiyon, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi
Seyrek: Hipoglisemi (diyabetik hastalarda), hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, depresyon
Seyrek: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Senkop
Seyrek: Somnolans

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve içkulak 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, abdominal rahatsızlık hissi, tat alma duyusunda bozukluk (disguzi)

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Anormal hepatik fonksiyon/karaciğer bozukluğu³

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, hiperhidrozis, döküntü
Seyrek: Anjiyoödem (fatal sonuçlananlar dahil), egzama, eritem, ürtiker, ilaç

erupsiyonu, toksik deri erupsiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon bozukluğu (akut böbrek hasarı dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni (halsizlik)

Seyrek: Grip benzeri hastalık

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

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

^{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 oluşabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Hipotansiyon:

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

Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu:

Telmisartanla elde edilen pazarlama sonrası deneyimlerde, hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu, çoğunlukla Japon hastalarda görülmüştür. Japon hastalarda bu advers reaksiyonların 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.

Bağırsak anjiyoödem:

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanımından sonra bağırsak anjiyoödem vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Semptomlar:

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

Tedavi:

Telmisartan hemofiltrasyonla uzaklaştırılmaz ve diyaliz edilemez. 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: Kardiyovasküler sistem, renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili ajanlar, anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARBler), yalın
ATC kodu: C09CA07

Etki mekanizması:

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT₁ tipi) blokörüdür. Telmisartan, anjiyotensin II'yi bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt tipindeki bağlanma bölgesinden çok yüksek bir afinite ile ayırır. 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, 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 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 ilâ 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 oranlarının 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 katkıları henüz tanımlanmamıştır. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer antihipertansif ilaç sınıflarındaki ilaçlarla benzerdir (telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiazid ve lizinopril karşılaştıran 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 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 Noktası Araştırması) çalışması, telmisartan, ramipril ve telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkilerini, kardiyovasküler olaylar açısından risk altındaki bir popülasyonda, yani, 55 yaşında veya daha yaşlı, koroner arter hastalığı, inme, TIA, periferik arter hastalığı veya uç organ hasarı (Örneğin, retinopati, sol ventriküler hipertrofi, makroalbuminüri veya mikroalbuminüri) bulunduğu kanıtlanmış Tip 2 diyabeti olan, 25.620 hastada karşılaştırmıştır.

Hastalar üç tedavi grubundan birine randomize edilmiştir;Telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ya da telmisartan 80 mg ile ramipril 10 mg kombinasyonu (n = 8502).Bu gruplar ortalama olarak 4,5 yıl boyunca gözlenmiştir.

Telmisartan, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokart enfarktüsü, fatal olmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma şeklindeki birincil birleşik sonlanım noktasının azaltılması açısından ramipril ile benzer etki göstermiştir. Birincil sonlanım noktası insidansı telmisartan (%16,7) ve ramipril (%16,5) gruplarında benzer bulunmuştur. Telmisartan ile ramiprili kıyaslayan tehlike oranı 1,01 (%97,5 GA 0,93 - 1,1, p (üstünlük yok) = 0,0019, 1,13 sınırında) bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, telmisartan ve ramipril tedavisindeki hastalarda sırasıyla %11,6 ve %11,8'dir.

Önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, ölümle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve ölümle sonuçlanmayan inme açısından telmisartan, ramipril ile benzer etkilikte bulunmuştur [0,99 (%97,5 GA 0,9-1,08), p(üstünlük

yok)=0,0004]. Bunlar, ramiprili plasebo ile kıyaslayan referans HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study / Kardiyak Sonuçlarının Önlenmesini Değerlendirme Çalışması) çalışmasındaki primer sonlanım noktasıdır.

TRANSCEND çalışması, ADE inhibitörlerine toleransı olmayan hastaları randomize etmiştir. Bu grubun dahil edilme kriterleri, diğer açılardan, telmisartan 80 mg (n=2954) veya plasebo (n=2972) gruplarının yer aldığı ONTARGET çalışmasındaki dahil edilme kriterlerine benzerdir. Her iki ilaç da standart tedaviye ek olarak verilmiştir. Ortalama izleme süresi 4 yıl ve 8 aydır. Birincil birleşik sonlanım noktasının (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 kompozit 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 yararlı 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.

“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes- İkincil inmelere etkin kaçınma için önleme rejimleri” (PROFESS) çalışmasında 50 yaşında veya daha yaşlı, yakın zaman önce inme geçirmiş hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, telmisartan ile sepsis insidansı daha yüksek bulunmuştur; % 0,7’e karşılık %0,49 [RR 1,43 (%95 güven aralığı 1 - 2,06)]. Fatal sepsis vakalarının insidansı telmisartan alan hastalar için (%0,33) plaseboya göre artmıştır (%0,16) [RR 2,07 (%95 güven 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.

İki büyük, randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), bir ADE inhibitörü ile bir anjiyotensin II reseptör blokörünün kombine kullanımını araştırmıştır.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan veya kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. Daha detaylı bilgi için yukarıda yer alan “Kardiyovasküler olayların önlenmesi” kısmına bakınız.

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 ile ilgili anlamlı bir yarar göstermemiş, buna karşılık monoterapi ile

kıyaslandığında, hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artma gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır. Bu nedenle, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropatili hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Aliskiren Çalışması, Kardiyovasküler ve Renal Hastalık Sonlanım Noktalarının Kullanıldığı Tip 2 Diyabet) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalığı veya her iki hastalığı birden olan tip 2 diabetes mellitus hastalarında, standart bir ADE-inhibitörü veya bir anjiyotensin II reseptör blokör tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek üzere tasarlanmıştır. Advers sonuç riskindeki artış nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgilenilen advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda MİCARDİS kullanımının etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Telmisartanın kan basıncını düşürücü etkisi, 6 ila <18 yaş arasındaki, çoğunlukla fazla kilolu (vücut ağırlığı ≥ 20 kg ila ≤ 120 kg, ortalama 74,6 kg) 76 hipertansif hastada, 4 haftadan daha uzun bir tedavi süresi ile, 1 mg/kg (n=29 tedavi edilen) veya 2 mg/kg (n=31 tedavi edilen) dozda telmisartan tedavisi ile değerlendirilmiştir. Dahil etme kriterleri gereğince, sekonder hipertansiyon varlığı araştırılmamıştır. Araştırılan bazı hastalarda kullanılan dozlar, erişkin popülasyonda hipertansiyon tedavisi için önerilen dozlardan daha yüksek olmuş ve erişkinlerde test edilen 160 mg'a benzer günlük dozlara ulaşmıştır. Yaş grubu için yapılan uyarlamalardan sonra, ortalama sistolik kan basıncındaki başlangıç değerine göre ortaya çıkan değişiklik (primer amaç), telmisartan 2 mg/kg grubunda -14,5 (1,7) mmHg, telmisartan 1 mg/kg grubunda -9,7 (1,7) mmHg ve plasebo grubunda -6 (2,4) olmuştur. Uyarlanmış diastolik kan basıncı değerlerinde başlangıç değerine göre görülen değişiklikler, sırası ile, - 8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ve -3,5 (2,1) mmHg olmuştur. Değişiklik doza bağımlıdır.

6 ila <18 yaşlarındaki hastaların katıldığı bu çalışmadan elde edilen güvenlilik verileri, genellikle erişkinlerde gözlenen verilerle benzerdir. Telmisartanın çocuklar ve adolesanlarda uzun süreli uygulamalarının güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Bu hasta popülasyonunda bildirilen eozinofillerde artış, erişkinlerde kaydedilmemiştir. Bu bulgunun klinikteki önemi ve ilişkisi bilinmemektedir.

Bu klinik verilerle, telmisartanın, hipertansif pediyatrik popülasyondaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili bir sonuca ulaşmak mümkün değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Yiyeceklerle birlikte alındığında, telmisartanın 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 bağlanır (>%99,5). Kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık 500 l'dir.

Biyotransformasyon:

Telmisartan, ana bileşiğin glukuronidine konjugasyonla metabolize olur. Konjugat için hiçbir farmakolojik aktivite gösterilmemiştir.

Eliminasyon:

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

Oral (ve intravenöz) uygulamadan sonra telmisartan, hemen hemen yalnız feçes yoluyla ve esas olarak değişmemiş bileşik halinde atılır. Kümülatif üriner atılımı, dozun %1'inden azdır. Total plazma klerensi (CL_{tot}) (yaklaşık 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. Doz ve plazma düzeyleri arasında lineer bir ilişki yoktur. 40 mg'ın üzerindeki dozlarda C_{maks} ve daha az oranda olmak üzere, EAA orantısız olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

4 haftadan uzun bir süre telmisartan 1 mg/kg veya 2 mg/kg alan, 6 ila <18 yaşlarındaki 57 hipertansif hastada, sekonder amaç olarak, telmisartanın 2 farklı dozunun farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Farmakokinetik amaçlar arasında, çocuklar ve adolesanlarda telmisartanın kararlı durumunun tayini ve yaşa bağlı değişikliklerin araştırılması yer almıştır. Her ne kadar çalışma, 12 yaşın altındaki çocuklarda anlamlı bir farmakokinetik değerlendirme yapabilmek için çok küçük ölçekli olsa da, sonuçlar genellikle erişkinlerde elde edilen bulgularla tutarlıdır ve telmisartan farmakokinetiğinin, özellikle C_{maks} için, doğrusal olmadığını teyit eder.

Cinsiyet:

Plazma konsantrasyonlarında cinsiyet farklılıkları 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 ve 65 yaşından daha genç hastalarda farklı değildir.

Böbrek yetmezliği:

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

Klinik öncesi güvenlilik 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, mide mukozasında yaralanma (erozyon, ülserler ya da enflamasyon) da kaydedilmiştir. Gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gerekse anjiyotensin II reseptör blokörleri 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. ADE inhibitörlerinin ve diğer anjiyotensin II reseptör blokörlerinin de gösterdiği bir sınıf etkisi olan bu değişiklikler, klinik anlamlılığa sahip gibi görünmemektedirler.

Teratojenik etkiye yönelik net bir veri gözlenmemiştir, bununla birlikte, telmisartanın toksik doz düzeylerinde, yavruların doğum sonrası gelişmeleri 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.

Telmisartanın erkek veya kadın fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon (K25)
Meglumin
Sodyum hidroksit
Sorbitol (E420)
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır. Rutubetten korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Tabletlerin higroskopik özelliklerinden dolayı, MİCARDİS, açılmamış blister ambalajı içinde saklanmalıdır. Tablet blisterden çıkarıldıktan sonra hemen yutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

MİCARDİS 80 mg tablet, Poliamid/Alüminyum/Polivinilklorür blister ambalajlarda 28 tablet içerir.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15
34394 Şişli / İstanbul
Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

108/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.07.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 28.02.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ