

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELMODİP 80 mg/10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 80 mg telmisartan ve 10 mg amlodipin'e eşdeğer 13,86 mg amlodipin besilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her tablet 332,24 mg sorbitol (E 420) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, bikonveks, oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır:

Ekleme tedavisi olarak:

TELMODİP, kan basıncı amlodipin ile yeterince kontrol edilemeyen erişkin hastalarda endikedir (bkz. 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Replasman tedavisi olarak:

Telmisartan ve amlodipini ayrı tabletler halinde alan erişkin hastalar, bunun yerine, aynı dozlardaki bileşenleri içeren TELMODİP tablet kullanabilirler.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

TELMODİP'in önerilen dozu günde bir tablettir.

Önerilen maksimum doz, günde bir tablet TELMODİP 80 mg/10mg'dır.

TELMODİP uzun süreli tedavi için endikedir.

Ekleme tedavisi olarak:

Kan basıncı 40 mg telmisartan ve 10 mg amlodipin birlikte kullanıldığı tedavilerle veya telmisartan-amlodipin kombinasyonu 80 mg/5 mg ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda, TELMODİP 80 mg/10 mg kullanılabilir (bkz. 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Sabit doz kombinasyonuna geçmeden önce her bir bileşenle (yani amlodipin ve telmisartan) tek tek doz ayarlaması yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir.

10 mg amlodipin ile tedavi edilen hastalarda ödem gibi amlodipin dozunun sınırlayan herhangi bir advers etki oluşması halinde, bu hastalar günde bir kez 40 mg telmisartan ve 5 mg amlodipinin birlikte kullanıldığı tedaviye geçirilebilir. Böylece, genel olarak beklenen antihipertansif etki azalmadan amlodipin dozu düşürülmüş olur.

Replasman tedavisi:

Telmisartan ve amlodipini ayrı tabletler halinde alan hastalar bunun yerine, uygulamayı kolaylaştırmak veya tedaviye uyuncu arttırmak için, aynı dozlardaki bileşenleri içeren TELMODİP tableti günde bir kez kullanabilirler.

Uygulama şekli:

TELMODİP, yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir.
Su ile birlikte alınması önerilir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile alınması önerilmez, çünkü bazı hastalarda ilacın biyoyararlanımı ve bunun sonucunda kan basıncını düşürücü etkisi artabilir (bkz. 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli renal yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalarla ilgili deneyim çok azdır. Amlodipin ve telmisartan diyaliz ile uzaklaştırılmadığı için bu hastalarda TELMODİP kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan kişilerde TELMODİP dikkatli kullanılmalıdır. Telmisartan dozu günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir (bkz 4.4). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TELMODİP kontrendikedir (bkz. 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Çok yaşlı hastalarla ilgili çok az bilgi mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif maddelere, dihidropiridin türevlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite (bkz. 6.1)

- Gebelik (bkz. 4.4, 4.6)
- Biliyer obstrüktif hastalıklar ve şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şok (Kardiyojenik şok dahil)
- Şiddetli hipotansiyon
- Sol ventrikül dışarı akış yolunda obstrüksiyon (ör: yüksek evreli aortik stenoz)
- Akut miyokard infarktüs sonrasında hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- TELMODİP ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavinin sürdürülmesi zorunlu görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Gebelik tanısı konur konmaz, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi hemen sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (bkz. 4.3, 4.6).

Hepatik yetmezlik:

Telmisartan büyük oranda safra yolu ile elimine edilir. Biliyer obstrüktif hastalığı veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda klerensin azalması beklenebilir. Ayrıca, tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda amlodipinin de yarılanma ömrü uzar. Bu hastalarda önerilecek doz belirlenmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda TELMODİP dikkatle kullanılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya tek işlevsel böbrekte arter stenozu olan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla tedavi uygulanırsa, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riski artar.

Renal bozukluk ve böbrek transplantasyonu:

Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda TELMODİP kullanılması halinde, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir. Yeni böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda TELMODİP kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Telmisartan ve amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

İntravasküler hipovolemi:

Yoğun diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyare veya kusma gibi nedenlerle sıvı ve/veya sodyum depleksiyonu olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu koşullar telmisartan kullanımından önce düzeltilmelidir. Eğer TELMODİP kullanımı ile hipotansiyon oluşursa, hasta sırtüstü yatırılmalı ve eğer gerekirse intravenöz yolla

serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Tedaviye kan basıncı stabilize olana kadar devam edilebilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin 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 olan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi stimülasyonu olan diğer durumlar:

Vasküler tonusu ve renal fonksiyonları asıl olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı hastalarda (ör: şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar) bu sistemi etkileyen ilaçlarla yapılan tedavi, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkili bulunmuştur (bkz. 4.8).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ile etki gösteren antihipertansif ajanlara cevap vermezler. Bu nedenle bu hastalarda telmisartan kullanımı önerilmez.

Aort ve mitral kapakta stenoz, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerin kullanımında olduğu gibi, aort veya mitral stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel dikkat gereklidir.

Stabil olmayan anjina pektoris, akut miyokard infarktüsü:

Stabil olmayan anjina pektoriste, miyokard infarktüsü sırasında veya sonrasında 1 ay içinde TELMODİP kullanımını destekleyen bir veri yoktur.

Kalp yetmezliği:

İskemik olmayan etiyolojili, NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan uzun dönem, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), kalp yetmezliğinin kötüleşme insidensinde plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, amlodipin kullanımı ile pulmoner ödem bildirimlerinde artış ilişkili bulunmuştur (bkz. 5.1).

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanımı hiperkalemiye yol açabilir. Hiperkalemi, yaşlı hastalarda, renal yetmezliği olanlarda, diyabetiklerde, potasyum düzeyinde yükselme yapan diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında ve/veya eklenen başka bir hastalık veya durumda ölümcül olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanılmasına başlanmadan önce, yarar-zarar oranı mutlaka değerlendirilmelidir.

Hiperkalemi oluşumunda göz önüne alınması gereken asıl risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, renal yetmezlik, yaş (>70)
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlarla ve/veya potasyum destekleri ile birlikte kullanım. Hiperkalemiyi provoke edebilecek ilaçlar veya terapötik gruplar: potasyum içeren tuz destekleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, non steroidale anti inflamatuvar ilaçlar (selektif COX-2 inhibitörlerini de dahil), heparin, immünosupresifler (siklosporin veya takrolimus) ve trimetoprim.
- Eklenen hastalık veya durumlar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz, renal fonksiyonların kötüleşmesi, renal koşulların aniden kötüleşmesi (ör: enfeksiyöz hastalıklar), hücresel lizis (ör: ekstremitelerde akut iskemi, rabdomiyoliz, yaygın travma).

Bu hastalarda serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir (bkz. 4.5).

Diğer:

Diğer antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, iskemik kardiyomiyopatisi veya iskemik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kan basıncının aşırı düşmesi miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

TELMODİP sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalarda sabit doz kombinasyonunun bileşenleri arasında bir etkileşim gözlenmemiştir.

Kombinasyon ile sık görülen etkileşimler:

Herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Diğer antihipertansif ilaçlar

Diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında TELMODİP'in tansiyon düşürücü etkisi artabilir.

- Kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçlar

Farmakolojik özellikleri nedeni ile şu ilaçların TELMODİP de dahil olmak üzere tüm antihipertansif ilaçların hipotansif etkisini arttırması beklenebilir: Baklofen, amifostin, nöroleptikler ve antidepresanlar.

Ayrıca, alkol ortostatik hipotansiyonu kötüleştirir.

- Kortikosteroidler (sistemik yol)

Antihipertansif etkinin azalması.

Telmisartan ile ilişkili etkileşimler

Eş zamanlı kullanımın önerilmediği ilaçlar:

- Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum destekleri

Telmisartan gibi anjiyotensin II reseptör antagonistleri, diüretiklerin indüklediği potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (ör: spirinolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), potasyum destekleri veya potasyum içeren tuz bileşikleri serum potasyum düzeyini önemli oranda arttırabilir. Belirlenmiş hipokalemi nedeni ile eş zamanlı kullanım endike ise, bu ilaçlar dikkatli bir şekilde, serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

- Lityum:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve telmisartan dahil anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile lityumun birlikte kullanılması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü yükselmeler ve toksisite bildirilmiştir. Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde etkili olan diğer antihipertansif ilaçlar

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. 4.3, 4.4 ve 5.1).

- Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. 4.3 ve 4.4).

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

NSAİİ (yani antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ), anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda (ör: böbrek fonksiyonları bozulmuş dehidrate veya yaşlı hastalar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklo-oksijenazı inhibe eden ilaçların birlikte

kullanılması, genellikle geri dönüşümlü olan akut renal yetmezlikte dahil, renal fonksiyonların daha da kötüleşmesine yol açabilirler. Bu nedenle, bu kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda, dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlangıcında ve sonrasında periyodik olarak renal fonksiyonlar izlenmelidir.

- Ramipril:

Ramipril ile telmisartanın birlikte uygulandığı bir çalışmada ramipril ve ramiprilatın EAA_{0-24} ve C_{maks} değerlerinde 2.5 kata kadar yükselme gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik olarak önemi bilinmemektedir.

Göz önüne alınması gereken diğer eş zamanlı kullanımlar

- Digoksin

Telmisartan digoksinle eş zamanlı olarak kullanıldığında, digoksin pik plazma konsantrasyonlarında (%49) ve çukur konsantrasyonda (%20) medyan artışlar gözlenmiştir. Telmisartan uygulamasına başlarken, doz ayarlaması yapılırken ve ilaç kesilirken, digoksin düzeylerinin terapötik aralıklarda kalmasını sağlamak için digoksin düzeyleri izlenmelidir.

Amlodipin ile ilişkili etkileşimler:

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- CYP3A4 inhibitörleri:

Genç hastalarda CYP3A4 inhibitörü eritromisinin, yaşlı hastalarda ise diltiazemin eş zamanlı kullanılması ile amlodipin plazma konsantrasyonu sırası ile %22 ve %50 oranında artmıştır. Bununla birlikte, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin (yani, ketokanazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazeme göre daha fazla arttırabileceğini göz ardı edilemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte bu tip bir etkileşimle ilgili bir advers olay bildirilmemiştir.

- CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. Rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

- Greyfurt ve greyfurt suyu:

20 sağlıklı gönüllüye, 10 mg tek doz amlodipin ile 240 ml greyfurt suyunun eş zamanlı olarak uygulanması, amlodipin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Buna rağmen, hastalara amlodipin ile greyfurt ve greyfurt suyunun birlikte alınması yine de önerilmez. Çünkü bazı kişilerde amlodipin biyoyararlanımı artabilir ve artmış hipotansif etki ortaya çıkabilir.

Göz önüne alınması gereken diğer eş zamanlı kullanımlar

Simvastatin:

Çoklu dozlarda amlodipin ile 80 mg simvastatinin birlikte uygulanması, tek başına simvastatin uygulanması ile karşılaştırıldığında, simvastatin maruziyetinde %77'e ulaşan bir artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Diğerleri:

Amlodipin, digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, anti asit ilaçlar (alüminyum hidroksid, magnezyum hidroksid, simetikon), simetidin, siklosporin, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlar güvenle kullanılmıştır. Amlodipin ve sildenafil birlikte kullanıldığında, her ajan diğerinden bağımsız olarak kendi hipotansif etkisini göstermektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 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.

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

Gebelik dönemi

Gebelerde telmisartan/amlodipin kombinasyonu kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Telmisartan/amlodipin kombinasyonu ile hayvanlarda üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Telmisartan:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte kontrendikedir.

Telmisartan ile yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. 5.3).

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte riskteki küçük bir artış bile ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile kontrollü epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, bu sınıf ilaçların tümü için benzer riskler söz konusu olabilir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlak gerekli değilse, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımının güvenli olduğu kabul edilen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Hastanın gebe olduğu anlaşılır anlaşılmaz anjiyotensin II

reseptör antagonistleri ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygun olduğu takdirde alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, hastalarda fetotoksisite (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafa kemiklerinde kemikleşme geriliği) ve neonatal toksisite (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) oluşturduğu bilinmektedir (bkz. 5.3.). Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilmektedir.

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

Amlodipin:

Gebe maruziyeti ile ilgili az sayıdaki verilerde amlodipin veya diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetus üzerinde zararlı bir etkisini göstermemiştir. Bununla birlikte doğum süresinde uzama riski olabilir.

Laktasyon dönemi

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sabit doz kombinasyonu ile veya her bir etkin madde ile yapılmış kontrollü klinik çalışma verileri mevcut değildir. Telmisartan ve amlodipin kombinasyonu ile ayrıca bir üreme toksisitesi çalışması yapılmamıştır. Preklinik çalışmalarda, telmisartanın erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Benzer şekilde amlodipin ile erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etki gözlenmemiştir (bkz. 5.3).

Preklinik ve *in vitro* çalışmalarda kalsiyum kanal blokörleri ile spermatozoa başında, fekondasyonu bozabilecek geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TELMODİP'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta dereceli etkileri vardır. Hastalar, senkop, somnolans, sersemlik veya vertigo gibi advers etkilerin ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz. 4.8). Bu nedenle araç ve makine kullanımı sırasında hastalara dikkatli

olmaları söylenmelidir. Bu tür advers etkileri yaşayan hastalar, araba veya makine kullanmak gibi potansiyel olarak tehlike taşıyan aktivitelerden kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık gözlenen advers etki baş dönmesi ve periferik ödemdir. Seyrek olarak ciddi senkop oluşabilir (1.000 hastada 1'den az).

TELMODİP'in güvenliliği ve tolere edilebilirliği 3500'ün üzerinde hastanın katıldığı ve 2500'den fazlasının telmisartan ile birlikte amlodipin kullandığı 5 kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Advers etkilerin çizelgeli listesi

Advers etkilerin yaygınlığı şu şekilde tanımlanır: 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.

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			sistit
Psikiyatrik hastalıklar			depresyon, anksiyete, insomnia
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi	somnolans, migren, baş ağrısı, parestezi	senkop, periferik nöropati, hipostezi, disgozi, tremor
Kulak ve iç kulak hastalıkları		vertigo	
Kardiyak hastalıklar		bradikardi, palpasyon	
Vasküler hastalıklar		hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, flushing	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		öksürük	
Gastrointestinal hastalıklar		abdominal ağrı, diyare, bulantı	kusma, gingival hipertrofi, dispepsi, ağız kuruluğu
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Prurit	ekzema, eritem, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		artralji, kas spazmları (bacak krampları), miyalji	sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı (bacak ağrısı)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			noktüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		erektile disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	periferik ödem	asteni, göğüs ağrısı, kırıklık, ödem	halsizlik
Araştırmalar		karaciğer enzimlerinde yükselme	kan ürik asit düzeyinde yükselme

Bileşenlerle ilgili ek bilgiler:

Bileşenlerden herhangi biri ile (telmisartan veya amlodipin) daha önce bildirilmiş bir istenmeyen etki, bu ürünle yapılan klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş bile olsa, TELMODİP kullanımı ile de ortaya çıkabilir.

Telmisartan:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Farenjit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonu, sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu

Seyrek: Fatal sonuçlanabilen sepsis¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anemi

Seyrek: Trombositopeni, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Hipersensitivite , anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Seyrek: Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

Göz hastalıkları:

Seyrek: Görme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek: Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Flatulens

Seyrek: Mide rahatsızlıkları

Hepato-bilier hastalıklar:

Seyrek: Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, karaciğer hastalığı²

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan : Hiperhidroz

Seyrek: Anjiyoödem (fatal sonuçlanabilen), ilaç erüpsiyonu, toksik deri erüpsiyonu, ürtiker

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek: Tendon ağrısı (tendinit benzeri bulgular)

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Akut renal yetmezlik dahil renal bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek: Grip benzeri hastalık

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan kreatinin düzeyinde yükselme

Seyrek: Kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde yükselme, hemoglobin düzeyinde azalma.

¹: Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir.

²: Pazarlama sonrası deneyimlerde ortaya çıkan hepatik fonksiyonlarda bozukluk/karaciğer hastalığı vakalarının çoğunluğu, Japon hastalarda görülmüştür. Japon hastalarda bu advers etkilerin görülme olasılığı daha yüksektir.

Amlodipin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Lökositopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ruh halinde değişiklikler

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok Seyrek: Ekstrapiramidal sendrom

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları:

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, aritmi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıkları:

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler

Çok seyrek: Pankreatit, gastrit

Hepato-biliyer hastalıkları:

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve hepatik enzimlerde yükselme(çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, cilt renginde solukluk, hiperhidroz

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendrom, fotosensitivite

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Miksiyon bozuklukları, pollaküri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ağrı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kilo artışı, kilo kaybı

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: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Doz aşımı ile ortaya çıkan belirti ve bulguların abartılmış farmakolojik etkilerle uyumlu olması beklenir. Telmisartan aşırı dozu ile en belirgin belirtilerin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir. Bradikardi, baş dönmesi, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve akut renal yetmezlik de bildirilmiştir.

Amlodipinin doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemelen refleks taşikardi ile sonuçlanabilir. Fatal sonuçlanabilen şoka kadar gidebilen belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon da bildirilmiştir.

Tedavi

Hasta yakından izlenmelidir, 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, hem telmisartan hem de amlodipin doz aşımının tedavisinde faydalı olabilir.

Serum elektolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonda, ekstremiteler yüksekte tutulmalı, hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır. Destekleyici tedavi başlatılmalıdır. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerinin geri döndürülmesinde yararlı olabilir. Telmisartan ve amlodipin kandan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkili ilaçlar, Anjiyotensin II Antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C09DB04

TELMODİP, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol altına almak amacı ile tamamlayıcı mekanizmalara sahip olan iki antihipertansif bileşimin kombinasyonudur; bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin.

Bu maddelerin kombinasyonu additif bir antihipertansif etki gösterir ve tek başlarına kullanıldıklarında oluşturduklarından daha fazla kan basıncı düşmesi sağlarlar.

Günde bir kez alınan TELMODİP, 24 saatlik terapötik doz aralığı boyunca, kan basıncında etkili ve tutarlı bir düşme oluşturur.

Telmisartan:

Telmisartan oral olarak etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör (AT₁) antagonistidir. Telmisartan anjiyotensin II'yi, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt grubundaki bağlanma yerinden çok yüksek bir afinite ile ayırır. Telmisartanın AT₁ reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etkisi yoktur. Telmisartan AT₁ reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartanın AT₂ ve daha az bilinen diğer reseptörler dahil, diğer reseptörlere afinitesi yoktur. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, telmisartanla düzeyleri artan anjiyotensin II'nin bu reseptörler üzerindeki olası aşırı stimülasyonunun etkileri de bilinmemektedir. Plazma aldosteron düzeyleri telmisartan ile azalır. Telmisartan insanlarda plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan bradikininin de degradasyonunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin aracılığı ile ortaya çıkan advers etkileri arttırması beklenmez.

İnsanlarda 80 mg telmisartan, anjiyotensin II'ye bağlı olarak oluşan kan basıncı artışını hemen hemen tamamen inhibe eder. İnhibitör etki 24 saatten fazla devam eder ve 48 saate kadar ölçülebilir düzeydedir.

Telmisartanın ilk dozundan sonra 3 saat içinde antihipertansif etki giderek belirginleşir. Kan basıncında maksimum düşme, genellikle tedaviye başladıktan sonra 4-8 hafta içinde ortaya çıkar ve uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Antihipertansif etki sürekli olarak, dozdan sonra 24 saat boyunca devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan 4 saat öncesini de içine alır. Bu durum, 40 ve 80 mg telmisartan kullanımından sonra çukur-pik oranları sürekli olarak %80'nin üzerinde görülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Doz ile başlangıçtaki sistolik kan basıncı düzeyine yeniden ulaşılma süresi arasında açık bir ilişki eğilimi vardır. Bu konuda diyastolik kan basıncına yönelik veriler tutarlı değildir.

Hipertansif hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeden hem sistolik hem diyastolik kan basıncını düşürür. İlacın diüretik ve natriüretik etkilerinin, hipotansif etkisine katkısı hala açıklanması gereken bir konudur. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer sınıflardaki antihipertansif ilaçlarla benzerdir (klinik çalışmalarda, telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiyazid, ve lizinopril karşılaştırılmıştır).

Telmisartan tedavisinin ani olarak kesilmesi halinde, rebound hipertansiyon belirtileri olmaksızın, birkaç günlük bir süreden sonra kan basıncı tedrici olarak tedavi öncesi değerlere geri döner.

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

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) ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II-reseptör blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar sonlanımlar veya mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne 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 diyabetes mellitus hastalarında standart ADE- inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. 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.

Amlodipin:

Amlodipin, dihidropiridin grubundan bir kalsiyum iyonu içeri akış inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum antagonisti) ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve damar düz kas hücrelerine transmembranöz girişini inhibe eder. Amlodipinin antihipertansif etkisi vasküler düz kaslarda oluşturduğu direkt gevşetici etkiye bağlıdır, böylece periferik vasküler direnci azaltır ve kan basıncını düşürür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin bağlanma bölgelerine hem de dihidropiridin olmayan bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermiştir. Amlodipin göreceli olarak damar seçicidir, vasküler düz kas hücreleri üzerinde kardiyak kas hücrelerine göre daha fazla etkilidir.

Hipertansiyonlu hastalarda, günde bir kez uygulama, 24 saatlik interval boyunca hem supin pozisyonda hem ayakta ölçülen kan basınçlarında klinik olarak anlamlı düşmeler sağlamıştır. Etkisi yavaş başladığı için akut hipotansiyon amlodipin uygulamasında beklenen bir özellik değildir.

Renal fonksiyonları normal olan hipertansiyonlu hastalarda terapötik dozlarda amlodipin uygulanması filtrasyon fraksiyonunda değişiklik yapmadan veya proteinüriye yol açmadan renal damar direncinde azalma ve glomeruler filtrasyon hızında artış ve efektif renal plazma akımı ile sonuçlanır.

Amlodipin plazma lipidlerinde herhangi bir advers metabolik etkiye veya değişikliğe yol açmaz ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanım için uygundur.

Kalp yetmezliği hastalarında kullanım:

NYHA Sınıf II-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar, amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve klinik semptomatoloji ile değerlendirilen klinik durumda bir kötüleşme oluşturmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretik ve ACE inhibitörü kullanan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarını değerlendirmek amacı ile tasarlanan bir plasebo kontrollü çalışma (PRAISE), amlodipinin mortalite riskini veya kombine mortalite ve morbidite riskini arttırmadığını göstermiştir.

Stabil dozlarda ACE inhibitörü, dijital ve diüretik kullanan, altta yatan bir iskemik hastalığı düşündürecek objektif bulguları veya klinik semptomları bulunmayan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE- 2), amlodipin total kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etki oluşturmamıştır. Aynı popülasyonda, plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğini kötüleştirme insidensinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Telmisartan/amlodipin

Hafif-şiddetli hipertansiyonu (oturarak ölçülen ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 95 ve ≤ 119 mmHg) olan 1461 hastada yapılan 8 hafta süreli, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup faktöriyel çalışmada, ilgili bileşiklerle yapılan monoterapi ile karşılaştırıldığında, telmisartan/amlodipin kombinasyonu her dozunda diyastolik ve sistolik kan basıncını anlamlı düzeyde daha fazla düşürmüş ve daha yüksek kontrol oranları sağlamıştır.

Telmisartan/amlodipin kombinasyonu, terapötik doz aralıklarında uygulandığında, sistolik/diyastolik kan basıncında doz bağımlı düşmeler oluşturmuştur: -21.8/-16.5 mmHg (40/5 mg), -22.1/-18.2 mmHg (80/5 mg), -24.7/- 20.2 mmHg (40/10 mg) ve -26.4/-20.1 mmHg (80/10 mg). Diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olmasını sağlayan kan basıncı düşmelerine

sırası ile hastaların %71.6, %74.8, %82.1 ve %85.3'nde ulaşılmıştır. Değerler başlangıç değerlerine ve ülkeye göre uyarlanmıştır.

Antihipertansif etkinin çoğunluğuna tedavi başlangıcından 2 hafta sonra ulaşılmıştır. Orta-şiddetli hipertansiyonu (DBP \geq 100 mmHg) olan 1050 hastanın %32.7-51.8'inde telmisartan veya amlodipin ile yapılan monoterapilere yeterli cevap alınmıştır. 5 mg amlodipin içeren kombinasyonla yapılan tedavide sistolik/diyastolik kan basıncında gözlenen ortalama değişiklikler (40/5 mg ile -22.2/-17.2 mmHg; 80/5 mg ile -22.5/-19.1 mmHg), 10 mg amlodipin ile gözlenen değişikliklere (-21.0/-17.6 mmHg) benzer veya daha fazladır, ayrıca kombinasyon tedavisi ile ödem oranları da anlamlı olarak daha düşüktür (40/5 mg ile %1.4; 80/5 mg ile %0.5; 10 mg amlodipin ile %17.6).

562 hastalık bir alt grupta yapılan otomatik ambulatuvar kan basıncı takibi, klinikte gözlenmiş olan, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki 24 saatlik dozlama dönemi boyunca sabit ve tutarlı kan basıncı düşmesini doğrulamıştır.

Başka birçok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü paralel grup çalışmasında, 5 mg amlodipin ile kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen hafif-şiddetli hipertansiyonu olan 1097 hastaya telmisartan/amlodipin kombinasyonu (40/5 mg veya 80/5 mg) veya tek başına amlodipin (5 mg veya 10 mg) verilmiştir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında kombinasyonların her biri, sistolik ve diyastolik kan basıncının düşürülmesinde, amlodipinin her iki monoterapi dozuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük göstermiştir (40/5 mg ile -13.6/-9.4 mmHg, 80/5 mg ile -15.0/-10.6 mmHg, amlodipin 5 mg ile -6.2/-5.7 mmHg ve amlodipin 10 mg ile -11.1/-8.0 mmHg). Monoterapilerle karşılaştırıldığında, daha yüksek diyastolik kan basıncı kontrol oranlarına ulaşılmıştır (40/5 mg ile %56.7 mmHg ve 80/5 mg ile %63.8 mmHg'a karşılık amlodipin 5 mg ile %42 mmHg ve amlodipin 10 mg ile %56.7 mmHg). Ödem oranları 40/5 mg ve 40/10 mg ile, amlodipin 10 mg ile karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırası ile %4.4'e karşılık %24.9).

Başka birçok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü paralel grup çalışmasında, kan basıncı 10 mg amlodipin ile yeterince kontrol edilemeyen hafif-şiddetli hipertansiyonu olan 947 hastaya telmisartan/amlodipin kombinasyonu (40/10 mg veya 80/10 mg) veya tek başına amlodipin (10 mg) verilmiştir. Sekiz haftalık tedavi sonrasında kombinasyonların her biri, amlodipinin monoterapi dozuna göre sistolik ve diyastolik kan basınçlarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla düşürmüştür (40/10 mg ile -11.1/-9.2 mmHg, 80/10 mg ile -11.3/-9.3 mmHg'a karşılık, amlodipin 10 mg ile -7.4/-6.5 mmHg) ve monoterapi ile karşılaştırıldığında daha yüksek diyastolik kan basıncı normalizasyon oranlarına ulaşılmıştır (40/10 mg ile %63.7 mmHg, 80/10 mg ile %66.5 mmHg'a karşılık amlodipin 10 mg ile %51.1 mmHg).

6 aydan uzun bir süre yürütülen açık, uzun dönemli, iki benzer izleme çalışmasında telmisartan/amlodipin kombinasyonunun etkisi çalışma dönemi boyunca devam etmiştir. Ayrıca, telmisartan/amlodipin kombinasyonu 40 mg/10 mg ile kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen

bazı hastalarda telmisartan/amlodipin kombinasyonu 80 mg /10 mg ile ek kan basıncı düşmelerinin sağlandığı gösterilmiştir.

Klinik çalışma programında telmisartan/amlodipin kombinasyonunun genel advers etki insidensi düşüktür. Tedavi alan hastaların sadece %12.7’de advers etki görülmüştür. En sık gözlenen advers etkiler, periferik ödem ve baş dönmesidir (bkz. 4.8). Bildirilen advers reaksiyonlar, telmisartan ve amlodipin bileşenlerinin güvenlilik profillerinden beklenen etkilerle uyumludur. Yeni veya daha şiddetli advers reaksiyonlar gözlenmemiştir. Ödem ile ilişkili olaylar (periferik ödem, jeneralize ödem ve ödem) 10 mg amlodipin alan hastalara göre telmisartan/amlodipin kombinasyonu kullanan hastalarda tutarlı olarak daha düşüktür. Faktöriyel tasarımlı çalışmada, ödem oranları telmisartan/amlodipin kombinasyonu 40 mg/5 mg ve 80 mg/5 mg ile %1.3, telmisartan/amlodipin kombinasyonu 40 mg/10 mg ve 80 mg/10 mg ile %8.8 ve amlodipin 10 mg ile %18.4’dür. 5 mg amlodipin ile kontrol edilemeyen hastalarda, ödem oranları 40 mg/5 mg ve 80 mg/5 mg ile %4.4 ve amlodipin 10 mg ile %24.9’dur.

Telmisartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisi yaş ve cinsiyetten bağımsızdır, ayrıca diyabeti olan ve olmayan hastalarda da benzerdir.

Telmisartan/amlodipin kombinasyonu hipertansiyon dışında başka bir hasta popülasyonunda incelenmemiştir. Telmisartan, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan 25.620 hastada yapılan geniş bir sonlanım çalışmasında incelenmiştir (ONTARGET). Amlodipin, kronik stabil anjina, vazospastik anjina ve anjiyografik olarak belgelendirilmiş koroner arter hastalığı olan kişiler üzerinde incelenmiştir.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, telmisartan/amlodipin kombinasyonu ile tüm hipertansiyonlu çocuk altgruplarında yapılan çalışmalara ait sonuçların verilmesi zorunluluğunu kaldırmıştır. (bkz. 4.2)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sabit doz kombinasyonunun farmakokinetiği:

TELMODİP’in absorpsiyon hızı ve kapsamı, amlodipin ve telmisartanın tek başlarına uygulanması ile gözlenen biyoyararlanıma eşdeğerdir.

Emilim:

Her ne kadar emilen miktar değişse de telmisartanın absorpsiyonu hızlıdır. Telmisartanın ortalama absöü biyoyararlanımı %50 civarındadır. Telmisartan yiyeceklerle birlikte alındığında, telmisartan plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanda (EAA_{0-∞}) yaklaşık %6 (40 mg doz ile) ile %19 (160 mg doz) arasında azalma oluşur. İster aç karnına, ister yiyeceklerle birlikte alınsın, uygulamadan 3 saat sonraki plazma telmisartan konsantrasyonları benzer düzeylerde dir.

Amlodipin terapötik dozlarda, oral yoldan uygulandıktan sonra iyi absorbe edilir, pik plazma düzeylerine uygulamadan sonra 6-12 saat sonra ulaşır. Absolü biyoyararlanımı %64 - 80 arasında hesaplanmıştır. Amlodipin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez.

Dağılım:

Telmisartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> %99,5). Asıl olarak albumin ve alfa-1 asit glikoproteinlere bağlanır. Ortalama kararlı durum görünür dağılım hacmi (V_{dss}) yaklaşık olarak 500 L'dir.

Amlodipinin dağılım hacmi yaklaşık olarak 21 L/kg'dır. *In vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Telmisartan ana bileşiğin glukuronide konjugasyonu ile metabolize edilir. Konjugat için farmakolojik bir aktivite gösterilmemiştir.

Amlodipin karaciğerde kapsamlı olarak (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere metabolize edilir.

Eliminasyon:

Telmisartan, terminal yarılanma ömrü >20 saattir ve biekspansiyel azalma farmakokinetiği ile karakterizedir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha az oranda da plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) dozla orantısız olarak artar. Önerilen dozda kullanıldığında, telmisartanın klinik olarak anlamlı birikimini gösteren bir kanıt yoktur. Plazma konsantrasyonları kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksektir, ancak bu durumun etkililik üzerinde bir etkisi yoktur.

Telmisartan oral (ve intravenöz) uygulama sonrasında, asıl olarak değişmeden, hemen hemen sadece feçes ile atılır. Kümülatif idrarla atılımı ise dozun %1'inden azdır. Hepatik kan akımı (yaklaşık 1.500 ml/dk) ile karşılaştırıldığında total plazma klerensi (Cl_{tot}) (yaklaşık 1.000 ml/dk) yüksektir.

Plazmadan amlodipin eliminasyonu bifaziktir. Günde bir kez kullanılması halinde, terminal eliminasyon yarılanma ömrü 30-50 saattir. Kararlı durum plazma düzeylerine 7-8 günlük devamlı uygulama sonrasında ulaşılır. Orijinal amlodipinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Telmisartan için EAA'daki küçük bir azalmanın terapötik etkililikte bir azalmaya yol açması beklenmez. Doz ve plazma düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki yoktur. 40 mg'ın üzerindeki dozlarda C_{maks} ve daha az oranda EAA orantısız olarak artar.

Amlodipin doğrusal farmakokinetik sergiler.

Özel Popülasyonlar:

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı):

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Cinsiyet:

Telmisartanın plazma konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. Cmaks ve EAA kadınlarda erkeklere göre sırası ile yaklaşık 3- ve 2- kat fazladır.

Yaşlılar:

Telmisartanın farmakokinetiği genç ve yaşlı hastalarda değişiklik göstermez.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi genç ve yaşlı hastalarda benzerdir.

Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi azalma eğilimindedir. Bu nedenle EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artış görülür.

Renal bozukluk:

Hafif-orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda telmisartanın plazma konsantrasyonlarının iki kat arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, diyalize giren renal yetmezlikli hastalarda daha düşük plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Telmisartan renal yetmezlikli hastalarda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Eliminasyon yarılanma ömrü renal bozukluğu olan hastalarda değişmez. Amlodipin farmakokinetiği renal bozukluklarda önemli oranda etkilenmez.

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar telmisartanın mutlak biyoyararlanımında hemen hemen %100'e yakın oranda artış gösterir. Hepatik yetmezliği olan hastalarda telmisartanın eliminasyon yarılanma ömrü değişmez.

Hepatik yetmezliği olan hastalarda amlodipin klerensi azalır ve bu azalma sonucunda EAA yaklaşık %40-60 oranında artar.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Telmisartan ve amlodipinin klinik dışı toksisite profili örtüşmediği için kombinasyon ile toksisitenin kötüleşmesi beklenmez. Bu durum, 3.2/0.8, 10/2.5 ve 40/10 mg/kg telmisartan ve amlodipin doz seviyeleri ile sıçanlarda yapılan subkronik (13 hafta) toksisite çalışmasında doğrulanmıştır.

Sabit doz kombinasyon bileşenleri için mevcut olan prelinik veriler aşağıda bildirilmiştir.

Telmisartan:

Prelinik güvenlilik çalışmalarında normotansif hayvanlarda, klinik terapötik aralıkta maruziyet oluşturan dozlarda kırmızı hücre parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, renal hemodinamiklerde değişmeye (kan üre azotu ve kreatinin yükselmesi) ve aynı zamanda serum potasyum düzeylerinde yükselmeye yol açmıştır. Köpeklerde renal tübül dilatasyon ve

atrofi gözlenmiştir. Sıçanlarda ve köpeklerde gastrik mukozada zedelenme (erozyon, ülser veya inflamasyon) da kaydedilmiştir. Gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gerekse anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile yapılan prelinik çalışmalardan bilinen farmakolojik mekanizmaların aracılık ettiği bu advers etkiler oral salin desteği ile önlenebilir. Her iki türde de, plazma renin aktivitesinde artma ile renal jukstaklomeruler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. Bu değişiklikler, aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin sınıf etkisidir ve klinik olarak anlamı yok gibi görünmektedir.

Teratojenik etkisi ile ilgili net bir kanıt gözlenmemiştir ancak, telmisartanın toksik düzeylerinde düşük vücut ağırlığı ve gözlerin açılmasında gecikme gibi postnatal gelişim üzerinde etkiler gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda, mutajenite ve ilgili klastojenik aktiviteyi ve aynı zamanda sıçan ve farelerde karsinojeniteyi gösteren net bir kanıt yoktur.

Amlodipin:

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan prelinik veriler, insanlar için özel bir tehlikeyi işaret etmemiştir.

Sıçanlardaki reproduktif toksisite çalışmalarında yüksek dozlarda doğumda gecikme, zor doğum, fetus ve yavruların sağkalımında bozulmalar görülmüştür. 10 mg amlodipin/kg/gün (mg/m^2 cinsinden insanlara önerilen maksimum doz olan 10 mg/gün dozunun yaklaşık 10 katı) dozlarına kadar oral amlodipin maleat (erkeklerde çiftleşmeden 64, dişilerde 14 gün önce) uygulanan sıçanlarda fertilitte üzerinde bir etki bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Amonyak
Polivinilpirolidon
Trometamol
Sorbitol (E420)
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 saklayınız.

Işık ve nemden korumak amacı ile orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

Tableti ambalajından kullanmadan hemen önce çıkarınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet Alüminyum /Alüminyum blister ambalaj içinde ambalajlanır.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

250/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ