

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİCATOR® PLUS 80/12.5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Telmisartan	80 mg
Hidroklorotiyazid	12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	65.06 mg
Mannitol	173.28 mg
Sodyum Hidroksit	6.72 mg
Sodyum Nişasta Glikolat	2.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet. Beyaz ve kırmızı renkli, çift katmanlı, oblong şeklinde, her iki yüzü çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sabit bir doz kombinasyonu olan MİCATOR PLUS 80/12.5 mg Tablet, kan basınçları tek başına telmisartan ya da hidroklorotiyazid ile uygun bir şekilde kontrol edilemeyen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

MİCATOR PLUS tek başına telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılmalıdır. Sabit doz kombinasyonu ile tedaviye başlamadan önce her iki komponent ile ayrı ayrı doz titrasyonu yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda ise, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir.

- Günde 40 mg telmisartan ve 12,5 mg hidroklorotiazidin kombine dozu, tek başına 40 mg telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.
- MİCATOR PLUS 80/12.5 mg, tek başına Micator 80 mg kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

Uygulama şekli:

MİCATOR PLUS tablet günde bir kez, oral yoldan bir miktar su ile alınır. Yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

İlacı kullanmadan önce alınması gereken önlemler:

Tabletlerin higroskopik özelliği nedeniyle MİCATOR PLUS ambalajında muhafaza edilmeli ve kullanılmadan hemen önce blisterinden çıkarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal fonksiyonların periyodik olarak izlenmesi önerilir (bkz. 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 40 mg telmisartan ile 12,5 mg hidroklorotiazidin kombine dozu aşılmamalıdır. MİCATOR PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda endike değildir. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Telmisartan/hidroklorotiyazidin çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. 6.1).
- Diğer sulfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlılık (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevi olduğundan).
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. 4.4 ve 4.6).
- Kolestaz ve biliyer obstrüktif bozukluklar.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk).
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavinin sürdürülmesi zorunlu görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanımı için güvenlilik profili bilinen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidirler. Gebelik fark edilir edilmez anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (bkz. 4.3, 4.6).

Hepatik yetmezlik:

Telmisartan büyük oranda safra ile atıldığı için, kolestazi, biliyer obstrüktif bozuklukları veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (bkz. 4.3) MİCATOR PLUS verilmemelidir. Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensi azalabilir.

Ayrıca, MİCATOR PLUS karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da progresif karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır, çünkü sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişiklikler, karaciğer komasını presipite edebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile klinik deneyim bulunmamaktadır.

Renovasküler hipertansiyon:

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

Renal yetmezlik ve böbrek transplantı:

Telmisartan/Hidroklorotiyazid, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) kullanılmamalıdır (bkz. 4.3). Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda Telmisartan/Hidroklorotiyazid uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile deneyim azdır ve bu nedenle serumda potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı azotemi ortaya çıkabilir.

İntravasküler hipovolemi:

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin dual blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyen ilaçların kombine kullanılması halinde, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonu sonucu hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklik (akut renal yetmezlik dahil) bildirilmiştir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin dual blokajı (ör: Anjiyotensin II reseptör antagonistine ek olarak ACE inhibitörü eklenmesi) kan basıncı zaten kontrol altında olan hastalarda önerilmez. Bu blokaj bireysel olarak tanımlanmış vakalarla sınırlandırılmalı ve bu hastaların renal fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar:

Vasküler tonusu ve böbrek fonksiyonları asıl olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanan hastalarda (örn: şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir böbrek hastalığı olanlar), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi esnasında, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezlik görülmüştür (bkz. 4.8).

Primer aldosteronizm:

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

Aort ve mitral kapağı stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ajanların dozlarında ayarlama yapılması gerekli olabilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid tedavisi sırasında belirgin hale geçebilir.

Tiyazid diüretikleriyle tedavi ile kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, MİCATOR PLUS'ın içerdiği 12.5 mg doz düzeyinde böyle bir etki bildirilmemiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

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

Elektrolit dengesinde bozulma:

Diüretik kullanan tüm hastalarda uygun aralıklarla periyodik olarak serumda elektrolit tayini yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı ya da elektrolit dengesinde bozulmalara (hipokalemi, hiponatremi, ve hipokloremik alkaloz dahil) neden olabilir. Sıvı ya da elektrolit dengesizliğinin uyarıcı belirtileri, ağız kuruluğu, susama, asteni, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kaslarda ağrı ya da kramplar, kaslarda bitkinlik hissi, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı ya da kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır (bkz. 4.8).

- Hipokalemi

Tiyazid gurubu diüretiklerin kullanımında hipokalemi gelişebilmekle birlikte, telmisartan ile eş-zamanlı tedavi, diüretiklerin indüklediği hipokalemiyi azaltabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, yoğun diürez uygulanan hastalarda, oral yoldan yeterince elektrolit almayan hastalarda ve kortikosteroidler ya da adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile eş-zamanlı tedavi gören hastalarda, hipokalemi riski daha yüksektir (bkz. 4.5).

- Hiperkalemi

Bileşimindeki telmisartanın anjiyotensin II reseptörlerini (AT₁) antagonize etmesi nedeni ile MİCATOR PLUS hiperkalemiye neden olabilir. Her ne kadar Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile klinik olarak belirgin hiperkalemi bildirilmemişse de, hastadaki renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus, hiperkalemi gelişimi için risk faktörleridir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum destek preparatları veya potasyum içeren tuzlar Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile birlikte kullanılırken dikkatli olmalıdır (bkz. 4.5).

- Hiponatremi ve hipokloremik alkaloz

Telmisartan/Hidroklorotiyazid'in diüretiklerin indüklediği hiponatremiyi hafiflettiği ya da engellediği yönünde hiçbir veri bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve çoğunlukla tedavi gerektirmez.

- **Hiperkalsemi**

Tiyazid grubu diüretikler, kalsiyum metabolizmasında bilinen bir bozukluk olmadığı durumlarda, kalsiyumun idrarla atılımını azaltarak serum kalsiyum düzeylerinin hafif ve aralıklı olarak artışına yol açabilir. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizm belirtisi olabilir. Bu durumda, paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi durdurulmalıdır.

- **Hipomagnezemi**

Tiyazidlerin üriner magnezyum atılımını artırdıkları gösterilmiştir; bu durum hipomagnezemi ile sonuçlanabilir (bkz. 4.5).

MİCATOR PLUS, laktoz içerir. Nadir kahtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MİCATOR PLUS her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

MİCATOR PLUS her dozunda 173.28 mg mannitol içerir. Bu dozda mannitolden kaynaklı bir yan etki beklenmemektedir.

Etnik farklılıklar:

Diğer tüm anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, telmisartanın da kan basıncını düşürücü etkisi siyah ırkta diğer ırklara göre daha düşüktür. Bu durum, siyah ırktan hipertansiyonlu hastalarda, düşük renin düzeyi prevalansının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Diğer:

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

Genel:

Alerji ya da bronşiyal astım öyküsü olan ya da olmayan hastalarda hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlık reaksiyonları ortaya çıkabilir ama böyle bir öyküsü olan hastalarda olasılık daha yüksektir.

Hidroklorotiyazid dahil, tiyazid diüretiklerinin kullanımında, sistemik lupus eritematozusta alevlenme ya da aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir.

Tiyazid grubu diüretiklerle fotosensitivite vakaları bildirilmiştir (bkz. 4.8). Eğer tedavi sırasında fotosensitivite oluşursa tedavinin durdurulması önerilir. Eğer diüretik kullanımı mutlak gerekli ise maruz kalan alanların güneş ışığından veya yapay UVA'dan korunması önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

Lityum:

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Anjiyotensin II

reseptör antagonistleri (Telmisartan/Hidroklorotiyazid dahil) ile de seyrek olarak Lityum ve MİCATOR PLUS'ın birlikte kullanımı önerilmez (bkz. 4.4). Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanımları sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili bulunan ilaçlar:

Diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit ve türevleri gibi ilaçlar ile birlikte hidroklorotiyazid-telmisartan kombinasyonlarının birlikte verilmesi durumunda, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir. Bu ilaçlar hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerindeki etkilerini arttırabilir (bkz. 4.4).

Potasyum düzeyini yükselten veya hiperkalemi oluşturan ilaçlar:

ACE inhibitörleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleri, potasyum içeren tuzlar, siklosporin veya heparin sodyum gibi diğer ilaçlarla birlikte hidroklorotiyazid-telmisartan kombinasyonu reçetelenirse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Renin anjiyotensin sistemini baskılayan diğer ilaçlarla mevcut deneyimlere dayanarak, yukarıda sayılan ilaçlarla hidroklorotiyazid-telmisartan kombinasyonunun eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinin yükselmesine yol açabilir, bu nedenle birlikte kullanılmaları önerilmez (bkz. 4.4).

Serum potasyum düzeyindeki bozukluklardan etkilenen ilaçlar:

Dijital diüretikler, antiaritmikler gibi serum potasyum düzeyindeki bozukluklardan etkilenen ilaçlarla ve torsades de pointes aritmisini indüklediği bilinen ilaçlarla (bazı antiaritmikler gibi) eş zamanlı olarak MİCATOR PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Hipokalemi, torsades de pointes için kolaylaştırıcı bir faktördür. Torsades de pointes aritmisini indüklediği bilinen ilaçlar:

- sınıf Ia antiaritmikler (ör; kinidin, hidrokinidin, disopramid)
- sınıf III antiaritmikler (ör; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- bazı antipsikotikler (ör; tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- diğerleri (ör: bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksazin, terfenadin, vinkamin IV).

Dijital glikozidler:

Tiyazidlerle ortaya çıkan hipokalemi veya hipomagnezemi dijital glikozitler tarafından indüklenen aritmilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır (bkz. 4.4).

Diğer antihipertansif ajanlar:

Telmisartan diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. 4.4).

Metformin:

Metformin dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü, muhtemel bir fonksiyonel renal yetmezliğe bağlı laktik asidoz riski ile hidroklorotiyazid ilişkili bulunmuştur.

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

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar (antiinflamatuvar dozlardaki asetilsalisilik asid, COX-2 inhibitörleri ve nonselektif NSAID) tiyazid diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkileri ile anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Renal fonksiyonları risk altında olan bazı hastalarda (örn: dehidrate hastalar veya renal fonksiyonları bozulmuş yaşlı hastalarda) anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklooksijenazı inhibe eden ajanların eş zamanlı kullanımı, genellikle geri dönüşümlü bir akut renal yetmezlik dahil, renal fonksiyonların daha fazla bozulmasına yol açabilir. Bu nedenle, bu kombinasyonlar kullanılırken özellikle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlanmasından hemen sonra ve izleyen aşamalarda böbrek fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Yapılan bir çalışmada, telmisartan ile ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatın AUC₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde 2.5 kat artışa yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Pressör aminler (örn: noradrenalin):

Pressör aminlerin etkisi azalabilir.

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

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (ör: probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeylerini yükseltebilir, bu nedenle ürikozürik ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sülfınperazon dozlarının artırılması gerekebilir. Tiyazidlerin eş zamanlı kullanımı allopurinole bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının insidensini arttırabilir.

Kalsiyum tuzları:

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

Beta-blokerler ve diazoksid:

Beta-blokerler ve diazoksidin hiperglisemik etkisi, tiyazid grubu ilaçlar tarafından arttırılabilir.

Antikolinergik ilaçlar:

Atropin, biperiden gibi antikolinergik ilaçlar gastrointestinal motiliteyi ve midenin boşalma hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını arttırır.

Amantadin: Tiyazidler, amantadinin advers etki riskini arttırabilir.

Sitotoksik ilaçlar (ör: siklofosamid, metotreksat):

Tiyazidler, sitotoksik ilaçların renal atılımını azaltarak mielosupresif etkilerini potansiyalize edebilir.

Farmakolojik özelliklerine dayanarak, şu ilaçların, telmisartan dahil tüm antihipertansiflerin hipotansif etkisini potansiyelize etmesi beklenebilir: baklofen ve amifostin.

Ayrıca alkol, barbitüratlar, narkotikler veya antidepresanlar ortostatik hipotansiyonu arttırabilirler.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması önerilmez (bkz. 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. 4.3 and 4.4).

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Telmisartan/Hidroklorotiyazid'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. 5.3).

ACE 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, benzer riskler bu sınıf ilaçların tümü için söz konusu olabilir.

Gebelik tanısı konmuş ise, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygun ise, alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, insanlarda fötotoksositeye (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gerilik) ve neonatal toksositeye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden sonra anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalınması halinde, böbrek ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

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

Tiyazidler plasental bariyeri geçer ve kordon kanında bulunur. Fötal elektrolit dengesinde bozulmalara ve erişkinlerde ortaya çıkan diğer reaksiyonların görülmesine neden olabilir. Maternal tiyazid tedavisi ile neonatal trombositopeni, fötal veya neonatal sarılık vakaları bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

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

Tiyazidler süte geçer ve laktasyonu inhibe edebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Prelinik çalışmalarda telmisartan veya hidroklorotiyazidin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profili özeti:

En sık bildirilen yan etki baş dönmesidir. Seyrek olarak ciddi anjiyoödem oluşabilir (1000 hastada 1 vakadan az).

Sabit doz kombinasyonu

Telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu (835) ya da tek başına telmisartan (636) alan 1471 hastayı kapsayan randomize, kontrollü araştırmalarda, Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile bildirilen istenmeyen olayların bütünsel insidensi, tek başına telmisartan ile bildirilen olaylarla karşılaştırılabilir nitelikteydi. İstenmeyen etkilerin insidensi ile doz arasında bağıntı belirlenmemiştir ve hastaların cinsiyeti, yaşı ya da ırkı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

b. İstenmeyen etkilerin çizelgesi özeti

Tüm klinik araştırmalarda bildirilen ve telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile plaseboya göre daha sık ortaya çıkan ($p \leq 0,05$) istenmeyen etkiler, aşağıda sistem-organ sınıflaması doğrultusunda verilmektedir. Klinik araştırmalarda telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile gözlenmeyen, ancak tek başına telmisartan ya da hidroklorotiyazid ile ortaya çıktığı bilinen istenmeyen etkiler MİCATOR PLUS tedavisi sırasında da görülebilir.

Advers etkilerin sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: 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:

Seyrek : Bronşit, farenjit, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek : Sistemik lupus eritomozus şiddetlenmesi veya aktivasyonu (pazarlama sonrası deneyimlere dayanarak)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Hipokalemi
Seyrek : Hiperürisemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan : Anksiyete
Seyrek : Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın :Baş dönmesi
Yaygın olmayan :Senkop, parestezi
Seyrek :Uykusuzluk, uyku bozuklukları

Göz hastalıkları:

Seyrek : Görme bozuklukları, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan : Taşikardi, aritmiler

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan :Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : Dispne
Seyrek :Respiratuvar distres (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : Diyare, ağız kuruluğu, flatulens
Seyrek : Abdominal ağrı, konstipasyon, dispepsi, kusma, gastrit

Hepato-bilier hastalıklar:

Seyrek : Hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu (bkz.4.8.c)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek : Anjiyoödem (fatal olabilir), eritem, prurit, döküntü, hiperhidroz, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan : Sırt ağrısı, kas spazmları, miyalji
Seyrek :Artralji, kas krampları, kolda ağrı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı
Seyrek : İnfluenza benzeri hastalık, ağrı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan : Kan ürik asit düzeyinde yükselme
Seyrek : Kan kreatinin düzeyinde yükselme, kan kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme

Bileşenlerle ilgili ek bilgiler

Bileşenlerden herhangi biri ile daha önce bildirilmiş bir istenmeyen etkinin, Telmisartan/Hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş bile olsa, Telmisartan/Hidroklorotiyazid kullanımı ile görülme potansiyeli vardır.

Telmisartan:

Plasebo ve telmisartan ile tedavi edilen hastalarda advers etkiler benzer sıklıkta ortaya çıkmıştır.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda telmisartan ile bildirilen advers olayların genel insidensi (% 41.4) genellikle plasebo ile benzer (% 43.9) bulunmuştur. Aşağıda, hipertansiyon nedeni ile veya 50≥ yaşlarda olup yüksek kardiyovasküler olay riski nedeni ile telmisartan tedavisi alan hastalarla yapılan tüm klinik çalışmalarda gözlenen advers etkiler listelenmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan :Üst solunum yolu enfeksiyonu, sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu
Seyrek : Fatal sonuçlanabilen sepsis (bkz. 4.8c)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan :Anemi
Seyrek : Eozinofili, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek :Hipersensitivite, anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan :Hiperkalemi
Seyrek :Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan :Bradikardi

Gastrointestinal hastalıklar:

Seyrek :Mide rahatsızlıkları

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek : Egzema, ilaç erupsiyonu, toksik deri erupsiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Seyrek : Artroz, tendon ağrıları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan : Renal bozukluk (akut renal yetmezlik dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan :Asteni

Araştırmalar:

Seyrek : Hemoglobin düzeyinde azalma

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesinde bozulmayla sonuçlanabilecek hipovolemiye yol açabilir veya şiddetlenmesine neden olabilir (bkz. 4.4).

Tek başına hidroklorotiyazid kullanılması ile bildirilen ve sıklığı bilinmeyen advers etkiler aşağıda verilmiştir:

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Bilinmeyen :Siyaladenit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmeyen : Aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmeyen :Anafilaktik reaksiyonlar, hipersensitivite

Endokrin hastalıklar:

Bilinmeyen :Diabetes mellitus durumunun yetersiz kontrolü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmeyen :Anoreksi, iştah azalması, elektrolit dengesinde bozulma, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipovolemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmeyen :Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmeyen :Sersemlik

Göz hastalıkları:

Bilinmeyen :Ksantopsi

Vasküler hastalıklar:

Bilinmeyen :Nekrotizan vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmeyen :Pankreatit, mide rahatsızlıkları

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmeyen :Hepatoselüler sarılık, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmeyen :Lupus benzeri sendrom, fotosensitivite reaksiyonları, deride vaskülit, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmeyen :Halsizlik

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmeyen :İnterstisyel nefrit, renal disfonksiyon, glikozüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmeyen :Ateş

Araştırmalar:

Bilinmeyen :Trigliserit düzeyinde yükselme

c. Seçilmiş advers etkilerle ilgili açıklamalar**1) Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu**

Telmisartanla elde edilen pazarlama sonrası deneyimlerde, hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu, çoğunlukla Japon hastalarda görülmüştür. Japon hastalarda bu advers etkilerin görülme olasılığı daha yüksektir.

2) Sepsis

PROFESS çalışmasında, telmisartan kullanımı ile sepsis insidensinde, plaseboya göre, artış gözlenmiştir. Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir (bkz. 5.1).

4.9 Doz aşımı

Telmisartan ile insanlarda doz aşımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle uzaklaştırma oranı henüz bilinmemektedir.

Semptomlar:

Telmisartan aşırı dozu ile en belirgin belirtiler hipotansiyon ve taşikardidir. Bradikardi, baş dönmesi, kusma, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve akut renal yetmezlik de bildirilmiştir. Hidroklorotiyazid doz aşımalarında, aşırı diüreze bağlı olarak, elektrolit deplesyonu (hipokalemi, hipokloremi) ve hipovolemi görülür. Aşırı dozun en sık görülen belirti ve bulguları, mide bulantısı ve somnolenstir. Hipokalemi nedeni ile kas krampları ve/veya eş zamanlı olarak dijital glikozidleri veya belirli antiaritmik ilaçların kullanılması ile ilişkili belirgin aritmiler görülebilir.

Tedavi:

Telmisartan hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. 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 faydalı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonda tutulmalı, hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonisti ve diüretikler
ATC kodu: C09DA07

MİCATOR PLUS, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu maddelerin bileşimi additif bir antihipertansif etkiye sahiptir, kan basıncında oluşturduğu düşme, bileşenlerin tek başına kullanılması durumunda oluşana göre daha fazladır. Günde bir kez alınan MİCATOR PLUS, terapötik doz aralığı boyunca, kan basıncında etkili ve yumuşak bir düşme sağlar.

Telmisartan oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör alttip 1(AT₁ tipi) 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 bağlanmaktadır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartan AT₂ ve özellikleri daha az bilinen başka AT reseptörleri dahil, diğer reseptörlere karşı afinite göstermez. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, telmisartanla düzeyleri artan anjiyotensin II'nin bu reseptörler üzerindeki olası aşırı stimülasyonunun etkileri de bilinmemektedir. Telmisartan ile plazma aldosteron düzeyleri azalır. Telmisartan insan plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan, bradikininin de degradasyonunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininase II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin aracılığı ile ortaya çıkan advers etkileri arttırması beklenmez.

Sağlıklı gönüllülere uygulanan 80 mg'lık telmisartan dozu, anjiyotensin II ile ortaya çıkan kan basıncı artışını hemen hemen tamamen inhibe eder. İnhibitör etki 24 saat boyunca devam eder ve 48 saate kadar ölçülebilir düzeydedir.

İlk telmisartan dozundan sonra antihipertansif aktivite basamaklı olarak 3 saat içinde belirgin hale gelir. Kan basıncındaki maksimum azalma, genellikle tedaviye başlandıktan 4-8 hafta sonra elde edilir ve uzun süreli tedavi boyunca kalıcı olur. Antihipertansif etki, ilaç alındıktan sonraki 24 saat boyunca sabit olarak devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan önceki 4 saati de kapsar. Bu durum maksimum etki noktasında ve bir sonraki dozdan hemen önce (plasebo kontrollü çalışmalarda 40 ve 80 mg telmisartan kullanımından sonra çukur-pik oranları sürekli olarak %80'nin üzerindedir) yapılan ölçümlerle doğrulanmıştır.

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

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

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

"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 insidensi biraz daha yüksek bulunmuştur; % 0.49'a karşılık % 0.70 [RR 1.43 (%95 güvenlik aralığı 1.00 - 2.06)]. Fatal sepsis vakalarının insidensi telmisartan alan hastalar için plaseboya göre artmıştır ; %0.16'ya karşılık %0.33 [RR 2.07 (%95 güvenlik aralığı 1.14 -3.76)]. Telmisartan kullanımı ile ilişkili olarak gözlenen sepsis insidensindeki artış tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Telmisartanın mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid, tiazid gurubu bir diüretiktir. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, elektrolit reabsorbsiyonunun renal tübüler mekanizmalarını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını, hemen hemen eşdeğer miktarlarda, direkt bir etki ile artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik aktivitesi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır, sonuçta idrarla potasyum ve bikarbonat kaybı artar ve serum potasyumu azalır. Birlikte telmisartan kullanımı, muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajı yoluyla, bu diüretikler ile ilişkili potasyum kaybını tersine döndürme eğilimindedir.

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

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

Telmisartan/HCTZ sabit doz kombinasyonunun mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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

Genel özellikler

Emilim:

Telmisartan: Oral uygulama sonrasında doruk telmisartan konsantrasyonlarına 0.5-1.5 saat içinde ulaşılır. 40 mg ve 160 mg dozlarında telmisartanın mutlak biyoyararlanımı, sırasıyla % 42 ve % 58'dir. Yiyecekler telmisartanın biyoyararlanımını hafifçe azaltır; plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) 40 mg tablet ile yaklaşık % 6, 160 mg dozdan sonra ise yaklaşık % 19 oranında azalır. İster aç karına, ister yiyeceklerle birlikte alınsın, uygulamadan 3 saat sonraki plazma telmisartan konsantrasyonları benzer düzeylerde. Eğri altı alandaki (EAA) bu küçük azalmanın terapötik etkide bir azalmaya neden olması beklenmez. Oral yoldan uygulanan telmisartanın farmakokinetiği, 20-160 mg arasında non-lineerdir ve artan dozlarda plazma konsantrasyonlarındaki (C_{maks} ve AUC) orantısız artıştan büyüktür.

Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

Hidroklorotiyazid: Oral Telmisartan/Hidroklorotiyazid uygulamasından sonra doruk hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına, yaklaşık 1.0-3.0 saat içinde ulaşılır. Hidroklorotiyazidin kümülatif renal atılımına dayanılarak mutlak biyoyararlanımı % 60 kadardır.

Dağılım:

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

Hidroklorotiyazid, plazmada proteinlere % 68 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0.83-1.14 l/kg'dır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Telmisartan: Gerek intravenöz gerekse oral ¹⁴C işaretli telmisartan uygulamasından sonra, uygulanan dozun çoğu (>%97), biliyer ekskresyon yoluyla, feçes ile elimine edilmiştir. İdrarda yalnızca çok küçük miktarlarda bulunmaktaydı.

Telmisartan konjugasyon yoluyla metabolize olur ve farmakolojik olarak inaktif acilglukuronid oluşturur. Ana bileşiğin glukuronidi, insanlarda tanımlanan tek metabolittir. Tek doz ¹⁴C işaretli telmisartan uygulamasından sonra glukuronid formu, plazmada ölçülen radyoaktivitenin yaklaşık % 11'ini temsil eder. Sitokrom P450 izoenzimleri, telmisartan metabolizmasında yer almazlar. Oral uygulamadan sonra telmisartanın total plazma klerensi, 1500 ml/dk'dan yüksektir. Terminal eliminasyon yarı-ömrü, 20 saatin üzerindedir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar:

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

Cinsiyet:

Plazma telmisartan konsantrasyonları, genellikle kadınlarda erkeklerden 2-3 kat yüksektir. Bununla birlikte klinik araştırmalarda, kadınlardaki kan basıncı yanıtında ya da ortostatik hipotansiyon insidensinde anlamlı artışlar bulunmamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Hidroklorotiyazidin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşma eğilimi vardır. Bu durumun klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

Renal ekskresyon, telmisartanın klerensine katkıda bulunmaz. Hafif-orta dereceli (kreatinin klerensi 30-60 ml/dk, ortalama yaklaşık 50 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen sınırlı deneyimlere dayanarak, renal fonksiyonları azalmış hastalarda bir doz ayarlaması gerekmez. Telmisartan kandan diyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon hızı azalır. Ortalama kreatinin klerensi 90 ml/dk olan hastalar üzerinde yapılan tipik bir çalışmada, hidroklorotiyazidin

eliminasyon yarı ömrü uzamıştır. Fonksiyonel olarak anefrik hastalarda, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 34 saattir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Normotansif sıçan ve köpeklerde telmisartan ve hidroklorotiyazidin birlikte verilmesi ile yürütülen ve klinik terapötik dozlarla elde edilen maruziyet düzeyleri ile benzer dozların uygulandığı daha önceki prelinik güvenlilik çalışmalarında, her bir maddenin tek başına uygulanması ile gözlenmiş olan etkilerin dışında bir etki gözlenmemiştir. Gözlenen toksikolojik bulguların insanlardaki terapötik kullanım ile bir ilişkisi yoktur.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile yapılan klinik öncesi güvenlik çalışmaları dolayısıyla da iyi bilinen toksikolojik bulgular şunlardır; kırmızı hücrelere ilişkin parametrelerde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmalar, böbrek hemodinamiğinde değişimler (kan üre azotu ve kreatininde yükselme), plazma renin aktivitesinde yükselme, jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi ve mide mukozasında yaralanma. Gastrik lezyonlar, ağızdan serum fizyolojik suplemantasyonu ve hayvanların gruplar halinde barındırılmaları ile önlenmiş ya da düzelme elde edilmiştir. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Bu bulguların, telmisartanın farmakolojik aktivitesine bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Teratojenite ile ilgili açık bir kanıt gözlenmemiştir, bununla birlikte telmisartanın toksik doz düzeylerinde yenidoğan yavruların postnatal gelişimi üzerinde, daha düşük vücut ağırlığı ve gözlerinin açılmasında gecikme gibi etkiler görülmüştür.

Telmisartan *in vitro* çalışmalarda hiçbir mutajenisite ve ilgili klastojenik aktivite belirtisi ve sıçan ve farelerde herhangi bir karsinojenite belirtisi göstermemiştir. Hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmalarda, bazı deneysel modellerde genotoksik ve karsinojenik etki yönünde bazı kuşkulu belirtiler gösterilmiştir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin insanlarda kullanımı ile elde edilen kapsamlı deneyimler, hidroklorotiyazid kullanımı ile neoplazmlarda artış arasında bir ilişki göstermemiştir.

Telmisartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fetotoksik potansiyeli ile ilgili bölüm 4.6'ya bakınız.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum oksit

Mannitol

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum hidroksit

Mikrokristalin selüloz (PH 102)
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz (PH 101)
Laktoz monohidrat
Sodyum nişasta glikolat
Prejelatinize nişasta
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu-Alu ve Alüminyum folyo 25 µm blister;
Blister şeritler içinde 28, 84 ve 98 tabletlik kutular.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul
Tel : (0 212) 444 72 92
Faks : (0 212) 445 27 60

8. RUHSAT NUMARASI

253/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ