

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENVIA PLUS 80/25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Telmisartan	80 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe renkli, oblong tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

TENVIA PLUS 80/25 mg sabit doz kombinasyonu (80 mg telmisartan/25 mg hidroklorotiyazid), TENVIA PLUS 80/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroklorotiyazid) ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda veya telmisartan ve hidroklorotiyazidi ayrı ayrı eşzamanlı kullanarak stabilize edilmiş hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

TENVIA PLUS tek başına telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılmalıdır. Tedavinin sabit doz kombinasyonuna değiştirilmesinden önce her bir komponent ile ayrı ayrı doz titrasyonu yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda ise, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir.

- TENVIA PLUS 80/25 mg, TENVIA PLUS 80/12,5 mg kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda veya daha önce telmisartan ve hidroklorotiyazidin ayrı ayrı verilmek suretiyle eşzamanlı kullanımı ile stabilize edilmiş hastalarda kullanılabilir.

TENVIA PLUS'ın aynı zamanda 80/12,5 mg doz yitiliği de mevcuttur.

Uygulama şekli:

TENVIA PLUS tablet günde bir kez, oral olarak bir miktar su ile alınır. Yiyeceklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

İlacı kullanmadan önce alınması gereken önlemler:

Tabletlerin higroskopik özelliği nedeni ile TENVIA PLUS ambalajında muhafaza edilmeli ve kullanılmadan hemen önce blisterinden çıkarılmalıdır.

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

Renal fonksiyonların periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 40 mg telmisartan ile 12,5 mg hidroklorotiyazidin kombine dozu aşılmamalıdır. Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda TENVIA PLUS kullanılmamalıdır. Hepatik fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

TENVIA PLUS'ın çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya formüldeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1),
- Diğer sülfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlılık (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi olduğundan),
- Gebelikte kullanımı kontrendikedir.
- Kolestaz ve biliyer obstrüktif bozukluklar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk),
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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 güvenlik 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. Bölüm 4.3, 4.6).

Hepatik yetmezlik:

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

Ayrıca, TENVIA 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 kombinasyonu 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:

TENVIA PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 TENVIA PLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyen ilaçların kombine kullanılması halinde, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu sonucu, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişik (akut renal yetmezlik dahil) bildirilmiştir.

RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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. Bölüm).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar, genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Bu nedenle TENVIA 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, 12,5 mg hidroklorotiyazid 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. Bölüm 4.8).

- Hipokalemi:

Tiyazid grubu 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. Bölüm 4.5).

- Hiperkalemi:

Bileşimindeki telmisartanın anjiyotensin II reseptörlerini (AT₁) antagonize etmesi nedeni ile TENVIA PLUS hiperkalemiye neden olabilir. Her ne kadar telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 TENVIA PLUS ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

- Hiponatremi ve hipokloremik alkaloz:

Telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonunun 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. Bölüm 4.5).

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.

Melanom dışı cilt kanseri:

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8).

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 duyarlılık 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. Bölüm 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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 (hidroklorotiyazid-telmisartan kombinasyonu dahil) ile de seyrek olarak Lityum ve TENVIA PLUS'ın birlikte kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanım 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. Bölüm 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 ilaçlar ile 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. Bölüm 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 TENVIA 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 (örn; kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- Sınıf III antiaritmikler (örn; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- Bazı antipsikotikler (örn; tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpirid, tiyapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örn: bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksazin, terfenadin, vinkamin IV).

Dijital glikozidler:

Tiyazidlerle ortaya çıkan hipokalemi veya hipomagnezemi dijital glikozidler tarafından indüklenen aritmilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer antihipertansif ajanlar:

Telmisartan diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 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 steroid al anti-inflamatuvar ilaçlar:

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar (anti-inflamatuvar dozlardaki asetilsalisilik asit, 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 yaşı 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 yaşı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlanmasından hemen sonra ve izleyen aşamalarda böbrek fonksiyonları periyodik olarak izlenmelidir.

Yapılan bir çalışmada, telmisartan ile ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin EAA₀₋₂₄ 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 ilaçlar (örn: tükürarın): Non-depolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid tarafından potansiyalize edilebilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (ör: probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeylerini yükseltebilir, bu nedenle ürikozürik ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid ve ya sülfınpirazon dozlarının artırılması gerekebilir. Tiyazidlerin eş zamanlı kullanımı allopurinole bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının insidensini artırabilir.

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 artırılabilir.

Antikolinergik ilaçlar:

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

Amantadin: Tiazidler, amantadinin advers etki riskini arttırabilir.

Sitotoksik ilaçlar (ör: siklofosamid, metotreksat):

Tiazidler, sitotoksik ilaçların renal atılımını azaltarak miyelosupresif etkilerini potansiyalize edebilir.

Aliskiren:

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

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

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

TENVIA PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Telmisartan-hidroklortiyazid kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

ACE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte 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. Bölüm 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. Bölüm 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 kombinasyonunun kullanımı ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde TENVIA PLUS kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan ve preterm infantların emzirilmesi döneminde, laktasyon dönemindeki güvenilirlik profiline 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 fertilesi 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 (1.000 hastada 1 vakadan az).

Sabit doz kombinasyonu:

Telmisartan-hidroklorotiyazid 80/25 mg kombinasyonu ile bildirilen advers etkilerin genel insidensi ve profili, telmisartan-hidroklorotiyazid 80/12,5 mg kombinasyonu ile bildirilen advers etkiler ile benzerdir. Telmisartan-hidroklorotiyazid 80/12,5 mg kombinasyonu (835) ya da tek başına telmisartan (636) alan 1471 hastayı kapsayan randomize, kontrollü araştırmalarda, telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 çizelgeli 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 TENVIA PLUS tedavisi sırasında da görülebilir.

Advers etkilerin sıklığı řu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); 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 eritematozus 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. Bölüm 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 kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş bile olsa, TENVIA PLUS 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. Bölüm 4.8.)

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: Hemogloblin düzeyinde azalma

Hidroklorotiyazid:

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

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Bilinmeyen: Siyaladenit

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Anaflaktik 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

Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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. Bölüm 5.1).

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

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 diürece bağlı olarak, elektrolit depleasyonu (hipokalemi, hipokloremi) ve hipovolemi görülür. Aşırı dozun en sık görülen belirti ve bulguları, mide bulantısı ve somnolanstır. 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 kusurma 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

TENVIA PLUS, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu maddelerin bileşimi aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir, kan basıncında oluşturduğu düşme, bileşenlerin tek başına

kullanılması durumunda oluşana göre daha fazladır. Günde bir kez alınan TENVIA PLUS, terapötik doz aralığı boyunca, kan basıncında etkili ve yumuşak bir düşme sağlar.

Telmisartan, oral yoldan etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör alt tip 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 (kininaz 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 ambulatuar 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-hidroklorotiyazid 80/12,5 mg kombinasyonuna cevap vermeyen hastalarda yürütülen, çift kör, kontrollü bir klinik çalışmada (n=687 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir), telmisartan-hidroklorotiyazid 80/25 mg kombinasyonu ile, telmisartan-hidroklorotiyazid 80/12,5 mg kombinasyonunu kullanmaya devam eden hastalara göre, kan basıncında 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) değerinde aşamalı bir düşme gösterilmiştir (başlangıç

değerine göre uyarlanmış ortalama değişikliğin farkı). Telmisartan-hidroklorotiyazid 80/25 mg kombinasyonu ile yapılan bir takip çalışmasında, kan basıncı daha da azalmıştır (genel azalma: 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

Birbirinin benzeri ve 8 hafta süreli 2 ayrı çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma ile valsartan/hidroklorotiyazid 160/25 mg (n=2.121 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir) kombinasyonunun karşılaştırmasının yapıldığı bir havuz analizinde, telmisartan/hidroklorotiyazid 80/25mg kombinasyonu ile kan basıncında anlamlı derecede daha fazla düşme (2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP)) gösterilmiştir (sırasıyla, başlangıç değerine göre uyarlanmış ortalama değişikliğin farkı).

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 inmelerden efektif 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 grubu bir diüretiktir. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, elektrolit reabsorpsiyonunun 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.

Hidroklorotiyazid 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.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8.629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥ 50.000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~ 25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~ 100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

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, sırası ile %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 dir.

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 EAA) orantısız artıştan büyüktür.

Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

Hidroklorotiyazid: Oral telmisartan-hidroklorotiyazid tablet uygulamasından sonra doruk hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına, yaklaşık 1-3 saat içinde ulaşılır. Hidroklorotiyazidin kümülatif renal atılımına dayanılarak mutlak biyoyararlanımı %60 kadardır.

Dağılım:

Telmisartan esas olarak albümin 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 0,83-1,14l/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 açilglukuronid oluşturur. Ana bileşiğin glukuronidi, insanlarda tanımlanan tek metabolittir. Tek doz ¹⁴C işaretli telmisartan uygulamasından sonra glukuronid formu, plazmada ölçülen radyoaktivitenin yaklaşık %11'ni temsil eder. Sitokrom P450 izoenzimleri, telmisartan metabolizmasında yer almazlar. Oral uygulamadan sonra telmisartanın total plazma klerensi, 1.500 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 yaklaşık %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 güvenlilik verileri

Telmisartan-hidroklorotiyazid 80/25 mg sabit doz kombinasyonu ile ek bir prelinik çalışma gerçekleştirilmemiştir. 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 suplementasyonu 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 olarak bölüm 4.6'ya bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Amonyak
PVP K 25
Trometamol
Mannitol (E 421)
Aerosil 200
Starch RX 1500 (nişasta)
Kırmızı demir oksit (E 172ii)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

TENVIA PLUS'ın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru ortamda saklanmalıdır.

Rutubetten korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TENVIA PLUS 80/25 mg 28, 84 ve 98 Tablet, Alüminyum / Alüminyum blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.
Esenler/İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
E-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/6

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 06.03.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ