

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİOTEL 80/5/12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Telmisartan	80 mg
Amlodipin besilat	6,93 mg (5 mg amlodipine eşdeğer)
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe renkli, yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde amlodipin ya da herhangi bir sartan grubu preparatın kullanılıp yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRİOTEL'in önerilen dozu günde bir tablettir.

Sabit doz kombinasyonuna geçmeden önce her bir bileşenle (yani telmisartan, amlodipin ve hidroklorotiyazid) tek tek doz ayarlaması yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Hipertansiyonda genellikle tedaviye günde bir kez TRİOTEL 40/5/12,5 mg Tablet ile başlanır. Kan basıncında daha yüksek oranda düşüş sağlanması gereken hastalarda tedaviye günde bir kez TRİOTEL 40/5/25 mg, 80/5/12,5 mg veya 80/5/25 mg Tablet ile başlanabilir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre doz, günde bir kez TRİOTEL 40/10/12,5 mg, 40/10/25 mg, 80/10/12,5 mg veya 80/10/25 mg Tablet'e çıkartılabilir.

TRİOTEL 40/10/12,5 mg, 40/10/25 mg, 80/10/12,5 mg veya 80/10/25 mg Tablet ile tedavi edilen hastalarda amlodipin dozunu sınırlayan, ödem gibi, herhangi bir advers etki oluşması halinde, bu

hastalar günde bir kez TRİOTEL 40/5/12,5 mg, 40/5/25 mg, 80/5/12,5 mg veya 80/5/25 mg Tablet ile tedaviye geçirilebilir. Böylece, genel olarak beklenen antihipertansif etki azalmadan amlodipin dozu düşürülmüş olur.

Önerilen maksimum doz, günde bir kez TRİOTEL 80/10/25 mg Tablet'tir. TRİOTEL uzun süreli tedavi için endikedir.

Uygulama şekli:

TRİOTEL, yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Su ile veya alkol içermeyen bir içecek ile alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyonların periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4.). TRİOTEL, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.). TRİOTEL'in içeriğindeki telmisartan, amlodipin ve hidroklorotiyazid ile ilgili hemodiyalize giren hastalarda deneyim sınırlıdır. Amlodipin ve telmisartan diyaliz ile uzaklaştırılmadığı için bu hastalarda TRİOTEL kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan kişilerde TRİOTEL dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda günde 40 mg telmisartan ile 12,5 mg hidroklorotiazidin kombine dozu aşılmamalıdır. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRİOTEL kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon:

TRİOTEL'in çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği 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

- Telmisartana, amlodipine, hidroklorotiyazide, dihidropiridin türevlerine ve diğer sülfonamid türevi maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1.),
- Gebelikte kontrendikedir.
- Kolestaz ve bilier obstrüktif bozukluklar,

- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk),
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi,
- Şok (kardiyojenik şok dahil),
- Şiddetli hipotansiyon,
- Sol ventrikül dışarı akış yolunda obstrüksiyon (örn: yüksek evreli aortik stenoz),
- Akut miyokard infarktüs sonrasında hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği,
- TRİOTEL ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı; diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) 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 uygunsuzsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.6.).

Hepatik yetmezlik:

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

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda amlodipinin de yarılanma ömrü uzar. Bu hastalarda doz önerileri belirlenmemiştir. Bozulmuş karaciğer işlevi olan hastalarda amlodipinin en düşük doz ile kullanılmaya başlanmalı ve yavaş yavaş doz artırımına gidilmelidir.

Telmisartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu 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:

TRİOTEL, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.). Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda TRİOTEL uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Telmisartan ve amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılmaz. 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, diyetdeki tuzun kısıtlanması, diyare veya kusma sonucunda hacim ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolar TRİOTEL uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) 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 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 alta yatan bir böbrek hastalığı olanlar), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi esnasında, akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8.).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Bu nedenle bu hastalarda TRİOTEL 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.

Stabil olmayan anjina pektoris, akut miyokard infarktüsü:

Stabil olmayan anjina pektoris, miyokard infarktüsü sırasında veya sonrasında 1 ay içinde telmisartan-amlodipin kombinasyonunun 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. Bölüm 5.1.). Amlodipin de dahil kalsiyum kanal blokörleri; kardiyovasküler olayları ve ölüm riskini arttırabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir; insülin veya antidiyabetik tedavi ve telmisartan tedavisi alan diyabetik hastalarda hipoglisemi oluşabilir. 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, telmisartan/hidroklortiyazid kombinasyonunun, tiyazidin 12,5 mg doz düzeyinde böyle bir etki bildirilmemiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

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

Elektrolit dengesinde bozulma:

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

Hidroklortiyazid 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

Diğer taraftan, TRİOTEL'in telmisartan bileşenine bağlı olarak anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT₁) antagonizmadan dolayı hiperkalemi gelişebilir. 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. Risk altındaki hastalarda serum potasyumunun uygun şekilde izlenmesi tavsiye edilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri gibi ürünler TRİOTEL'le birlikte uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

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

Hiperkalemi açısından göz önüne alınması gereken ana risk faktörleri şunlardır:

- Diabetes mellitus, renal yetmezlik, yaş (>70 yıl),
- 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, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, non steroidale anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) (selektif COX-2 inhibitörleri 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 (örn: enfeksiyöz hastalıklar), hücresel lizis (örn: ekstremitelerde akut iskemi, rabdomiyoliz, yaygın travma).

Bu hastalarda serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir (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.

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.

Akut miyop ve sekonder dar açılı glokom:

Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyona neden olabilir. Semptomlar arasında görsel keskinlik azalmasının akut olarak başlaması veya göz ağrısı bulunmaktadır ve genellikle ilacın başlamasını takiben saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen akut dar açılı glokom, kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir. Ana tedavi, hidroklorotiyazid tedavisinin bir an önce sonlandırılmasıdır. Göz içi basınç kontrol altına alınmadığı takdirde hemen tıbbi veya cerrahi tedavi uygulanması gerekli olabilir. Akut dar açılı glokom oluşumundaki risk faktörleri arasında sülfonamide veya penisiline karşı alerji öyküsü bulunmaktadır.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda doz artırımları dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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).

TRİOTEL'in içeriğinde özel uyarı gerektiren herhangi bir yardımcı madde bulunmamaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kombinasyon ile sık görülen etkileşimler

Herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Diğer antihipertansif ilaçlar

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

- Kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçlar

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

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

- Kortikosteroidler (sistemik uygulama)

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 (örn: 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. Lityum ve TRİOTEL'in birlikte uygulanması önerilmez. Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

- Aliskiren:

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. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

NSAİİ (yani antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ), anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda (örn: 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 yetmezlik de 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 EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde 2,5 kata kadar yükselme gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik olarak önemi bilinmemektedir.

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 (örn: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazeme göre daha fazla arttırabileceği göz ardı edilemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile dikkatle kullanılmalıdır. Bununla birlikte bu tip bir etkileşimle ilgili bir advers olay bildirilmemiştir.

Amlodipinin güçlü veya orta düzey CYP3A4 inhibitörleriyle (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) birlikte kullanılması amlodipin maruziyetinde anlamlı bir artışa yol açabilir. Bu farmakokinetik varyasyonların klinik anlamı yaşlı insanlarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle, klinik izleme ve doz ayarlaması gerekebilir.

- 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 kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

- Dantrolen (infüzyon)

Hayvanlarda, verapamil veya intravenöz dantrolen uygulamasından sonra hiperkalemiyle ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlemlenmiştir. Hiperkalemi riskinden dolayı; malign hipertermiye duyarlı olan hastalarda ve malign hipertermi tedavisi sırasında amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

- 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.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerine eklenir.

Takrolimus

Amlodipin ile birlikte uygulandığında kandaki takrolimus seviyesinin artma riski bulunmaktadır. Ancak bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için, takrolimus ile tedavi gören bir hastaya amlodipin uygulandığında, hastanın kan takrolimus seviyesinin izlenmesi ve gerektiğinde takrolimus dozunun ayarlanması gerekir.

mTOR İnhibitörleri

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri, CYP3A4 substratıdır. Amlodipin güçsüz bir CYP3A4 inhibitörüdür. Amlodipin mTOR inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımda, mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin

Renal transplant hastaları ile yürütülen bir çalışmada; siklosporinin amlodipin ile birlikte uygulanması ile siklosporin çukur düzeylerinde ortalama %0 - %40'luk bir artış gözlemlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerde veya diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipinin birlikte kullanımına dair başka ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. TRIOTEL'in siklosporin ile birlikte uygulanması siklosporin maruziyetini arttırabilir. Birlikte kullanım sırasında siklosporin düzeyleri izlenmeli ve gerektiğinde siklosporin dozu azaltılmalıdır.

Simvastatin

10 mg amlodipinin çoklu dozları ile 80 mg simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatinin tek başına uygulanmasıyla karşılaştırıldığında simvastatin maruziyetinde %77 artışa yol açmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg olarak sınırlandırılmalıdır.

Diğerleri:

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

Hidroklorotiyazid ile ilişkili etkileşimler

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 içeren ilaçların 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 ilaçlarla birlikte hidroklorotiyazid içeren ilaçlar

reçetelenirse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Renin anjiyotensin sistemini baskılayan diğer ilaçlarla mevcut deneyimlere dayanarak, yukarıda sayılan ilaçlarla hidroklorotiyazid içeren ilaçların 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 TRİOTEL 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, disopramid),
- 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.).

Digoksin:

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

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.

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 (örn: probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeylerini yükseltebilir, bu nedenle ürikozürük 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 preparatlarının veya kalsiyum tutucu tıbbi ürünlerin (örn. Vitamin D) 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 (örn: siklofosfamid, metotreksat):

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait ilaç etkileşimleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait ilaç etkileşimleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

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

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

Telmisartan ile yapılan hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmiştir (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, 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 trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılmasının, insanlarda fetotoksosite (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafa kemiklerinde kemikleşme geriliği) ve neonatal toksisite (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) oluşturduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 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. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4.).

Amlodipin

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek dozlarda reproduktif toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha güvenli bir alternatifi bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid ile hamilelik süresince özellikle de ilk trimesterde sınırlı deneyim mevcuttur. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması temel alındığında, 2. ve 3. trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı fetö-plasental perfüzyona zarar verebilir: Fetüs ve yeni doğan üzerinde ikterus, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi etkilere neden olabilir. Hidroklorotiyazid hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı takdirde, plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, başka tedavilerin kullanılamayacağı nadir durumlar dışında hamile kadınlardaki esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Tiyazidler süte geçer ve laktasyonu inhibe edebilir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

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 telmisartan veya hidroklorotiyazidin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Benzer şekilde amlodipin ile erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

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

Amlodipinin üreme yeteneği üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, erkek fertilitesine üzerinde olumsuz etkiler tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, bulantı veya sersemlik ve bitkinlik ortaya çıkabilir; bu reaksiyon verme kabiliyetini zayıflatabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkat edilmesi önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

TRİOTEL'in bileşenlerden herhangi biri ile (telmisartan, amlodipin veya hidroklorotiyazid) daha önce bildirilmiş bir istenmeyen etki, telmisartan-amlodipin veya telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonları ile yapılan klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde gözlenmemiş bile olsa, TRİOTEL kullanımı ile de ortaya çıkabilir.

Telmisartan-amlodipin kombinasyonu ile en sık gözlenen advers etki baş dönmesi ve periferik ödemdir. Seyrek olarak ciddi senkop oluşabilir (1000 hastada 1'den az).

Telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile en sık bildirilen yan etki ise baş dönmesidir. Seyrek olarak ciddi anjiyoödem oluşabilir (1000 hastada 1'den az). Telmisartan-hidroklorotiyazid 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 nitelikte olmuştur. İstenmeyen etkilerin insidensi ile doz arasında bağıntı belirlenmemiştir ve hastaların cinsiyeti, yaşı ya da ırkı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

TRİOTEL'in içeriğindeki hidroklorotiyazid, elektrolit dengesinde bozulmayla sonuçlanabilecek hipovolemiye yol açabilir veya şiddetlenmesine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

TRİOTEL'in her bir bileşenine (telmisartan, amlodipin, hidroklorotiyazid), telmisartan-amlodipin kombinasyonuna ve telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonuna ait istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

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).

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık				
		Telmisartan	Amlodipin	Hidroklorotiyazid	Telmisartan-Amlodipin kombinasyonu	Telmisartan-Hidroklorotiyazid kombinasyonu
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Farenjit ve sinüzit dahil üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan				
	Farenjit					Seyrek
	Sinüzit					Seyrek
	Bronşit					Seyrek
	Sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu	Yaygın olmayan				
	Sistit				Seyrek	
	Fatal sonuçlanabilen sepsis ¹	Seyrek				
	Siyaladenit			Bilinmiyor		
İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)	Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)			Bilinmiyor		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Yaygın olmayan				
	Aplastik anemi			Bilinmiyor		
	Hemolitik anemi			Bilinmiyor		
	Trombositopeni	Seyrek	Çok seyrek	Seyrek		
	Eozinofili	Seyrek				
	Lökositopeni (lökopeni)		Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Kemik iliği yetmezliği			Bilinmiyor		
	Nötropeni			Bilinmiyor		
	Agranülositoz			Bilinmiyor		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Anaflaktik reaksiyon	Seyrek		Bilinmiyor		
	Sistemik lupus eritematozus şiddetlenmesi veya aktivasyonu ³					Seyrek
Endokrin hastalıklar	Diabetes mellitus durumunun yetersiz kontrolü			Bilinmiyor		
	Hiperkalemi	Yaygın olmayan				

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi					Yaygın olmayan
	Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)	Seyrek				
	Hiperglisemi		Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Hiperürisemi					Seyrek
	Hiponatremi					Seyrek
	Hiperkolesterolemi			Bilinmiyor		
	Anoreksi			Bilinmiyor		
	İştah azalması			Bilinmiyor		
	Elektrolit dengesinde bozulma			Bilinmiyor		
	Hipovolemi			Bilinmiyor		
	Hipomagnezemi			Yaygın		
	Hiperkalsemi			Seyrek		
	Hipokloremik alkoloz			Çok seyrek		
	Psikiyatrik hastalıklar	Ruh halinde değişiklikler		Yaygın olmayan		
Konfüzyon			Seyrek			
Huzursuzluk				Bilinmiyor		
Depresyon			Yaygın olmayan		Seyrek	Seyrek
Anksiyete			Yaygın olmayan		Seyrek	Yaygın olmayan
İnsomnia			Yaygın olmayan		Seyrek	
Sinir sistemi hastalıkları	Ekstrapiramidal sendrom		Çok seyrek			
	Sersemlik			Bilinmiyor		
	Baş dönmesi		Yaygın		Yaygın	Yaygın
	Somnolans	Seyrek	Yaygın		Yaygın olmayan	
	Migren				Yaygın olmayan	
	Baş ağrısı		Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Parestezi		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Senkop		Yaygın olmayan		Seyrek	Yaygın olmayan
	Periferik nöropati		Çok seyrek		Seyrek	
	Hipoestezi		Yaygın olmayan		Seyrek	

	Disguzi		Yaygın olmayan		Seyrek	
	Tremor		Yaygın olmayan		Seyrek	
	Uykusuzluk					Seyrek
	Uyku bozuklukları					Seyrek
	Hipertoni		Çok seyrek			
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları (diplopi dahil)	Seyrek	Yaygın			Seyrek
	Ksantopsi			Bilinmiyor		
	Akut dar açılı glokom			Bilinmiyor		
	Bulanık görme					Seyrek
	Akut miyop			Bilinmiyor		
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus		Yaygın olmayan			
	Vertigo				Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Seyrek				Yaygın olmayan
	Ventriküler taşikardi		Yaygın olmayan			
	Miyokard enfarktüsü		Çok seyrek			
	Bradikardi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	
	Palpitasyon		Yaygın		Yaygın olmayan	
	Aritmi		Yaygın olmayan			Yaygın olmayan
	Atriyal fibrilasyon		Yaygın olmayan			
Vasküler hastalıklar	Vaskülit		Çok seyrek			
	Nekrotizan vaskülit			Bilinmiyor		
	Hipotansiyon		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ortostatik hipotansiyon				Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Flushing		Yaygın		Yaygın olmayan	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Yaygın olmayan	Yaygın			Yaygın olmayan
	Rinit		Yaygın olmayan			
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	

	Respiratuvar distres (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)					Seyrek
	İnterstisyel akciğer hastalığı	Çok seyrek				
Gastrointestinal hastalıklar	Flatulans					Yaygın olmayan
	Mide rahatsızlıkları	Seyrek		Bilinmiyor		
	Bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler		Yaygın			
	Pankreatit		Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Gastrit		Çok seyrek			Seyrek
	Abdominal ağrı		Yaygın		Yaygın olmayan	Seyrek
	Diyare		Yaygın		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Konstipasyon		Yaygın			Seyrek
	Bulantı		Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Kusma		Yaygın olmayan		Seyrek	Seyrek
	Gingival hipertrofi		Çok seyrek		Seyrek	
	Dispepsi		Yaygın		Seyrek	Seyrek
	Ağız kuruluğu		Yaygın olmayan		Seyrek	Yaygın olmayan
Hepato-bilier hastalıklar	Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk					Seyrek
	Karaciğer hastalığı ²					Seyrek
	Hepatit		Çok seyrek			
	Sarılık		Çok seyrek			
	Hepatoselüler sarılık			Bilinmiyor		
	Kolestatik sarılık			Bilinmiyor		
	Hepatik enzimlerde yükselme (çoğunlukla kolestatik ile uyumlu)		Çok seyrek			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan			Seyrek
	Anjiyoödem (fatal sonuçlanabilen)	Seyrek	Çok seyrek			Seyrek
	İlaç erüpsiyonu	Seyrek				

	Toksik deri erüpsiyonu	Seyrek				
	Ürtiker	Seyrek	Yaygın olmayan			Seyrek
	Alopesi		Yaygın olmayan			
	Purpura		Yaygın olmayan			
	Prurit (kaşıntı)		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Seyrek
	Egzema	Seyrek			Seyrek	
	Eritem				Seyrek	Seyrek
	Döküntü		Yaygın olmayan		Seyrek	Seyrek
	Eksanitem		Yaygın olmayan			
	Cilt renginde değişiklik		Yaygın olmayan			
	Eritema multiforme		Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Eksfoliyatif dermatit		Çok seyrek			
	Stevens-Johnson sendromu		Çok seyrek			
	Quincke ödemi		Çok seyrek			
	Fotosensitivite reaksiyonları		Çok seyrek	Bilinmiyor		
	Lupus benzeri sendrom			Bilinmiyor		
	Deride vaskülit			Bilinmiyor		
	Toksik epidermal nekroliz		Bilinmiyor	Bilinmiyor		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Tendon ağrısı (tendinit benzeri bulgular)	Seyrek				
	Artralji		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Seyrek
	Kas spazmları (bacak krampları)				Yaygın olmayan	
	Kas spazmları					Yaygın olmayan
	Eklem şişmesi		Yaygın			
	Kas krampları		Yaygın			Seyrek
	Miyalji		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sırt ağrısı		Yaygın olmayan		Seyrek	Yaygın olmayan

	Kas zayıflığı			Bilinmiyor		
	Ekstremitelerde ağrı (bacak ağrısı)				Seyrek	
	Kolda ağrı					Seyrek
	Artroriz	Seyrek				
Böbrek ve idrar hastalıkları	Akut renal yetmezlik dahil renal bozukluk	Yaygın olmayan				
	Renal disfonksiyon			Bilinmiyor		
	Mikturisyon bozuklukları		Yaygın olmayan			
	İdrara çıkma sıklığında artma		Yaygın olmayan			
	İnterstisyel nefrit			Bilinmiyor		
	Glikozüri			Bilinmiyor		
	Noktüri		Yaygın olmayan		Seyrek	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Jinekomasti		Yaygın olmayan			
	Erektile disfonksiyon		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri hastalık					Seyrek
	Ağrı		Yaygın olmayan			Seyrek
	Ateş			Bilinmiyor		
	Periferik ödem				Yaygın	
	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın		Yaygın olmayan	
	Göğüs ağrısı		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kırıklık		Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	
	Ödem		Çok yaygın		Yaygın olmayan	
	Halsizlik		Yaygın	Bilinmiyor	Seyrek	
Araştırmalar	Kan kreatinin düzeyinde yükselme					Seyrek
	Kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde yükselme					Seyrek
	Hemoglobin düzeyinde azalma	Seyrek				
	Kilo artışı		Yaygın olmayan			
	Kilo kaybı		Yaygın olmayan			

	Trigliserit düzeyinde yükselme			Bilinmiyor		
	Karaciğer enzimlerinde yükselme				Yaygın olmayan	Seyrek
	Kan ürik asit düzeyinde yükselme				Seyrek	Yaygın olmayan

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

³: Pazarlama sonrası deneyimlere dayanarak belirlenmiştir.

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).

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 ile insanlarda doz aşımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Telmisartan aşırı dozu ile en belirgin belirtilerin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir. Bradikardi, sersemleme, baş dönmesi, kusma, serum kreatinin düzeyinde yükselme ve akut renal yetmezlik de bildirilmiştir. Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki amlodipinin doz aşımında aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir.

Fatal sonuçlanabilen şoka kadar gidebilen belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon da bildirilmiştir. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle uzaklaştırma oranı henüz bilinmemektedir. Hidroklorotiyazid doz aşımalarında, aşırı diürece bağlı olarak, elektrolit depleyonu (hipokalemi, hipokloremi) ve hipovolemi görülür. Aşırı dozun en sık görülen belirti ve bulguları, mide bulantısı ve somnolanstr.

Hipokalemi nedeni ile kas krampları ve/veya eş zamanlı olarak dijital glikozitleri veya belirli antiaritmik ilaçların kullanılması ile ilişkili belirgin aritmiler görülebilir.

Tedavi:

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. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin alımının 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

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 (muhtemelen yüksek oranda proteine bağlı olması sebebiyle) kandan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle uzaklaştırma oranı henüz bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri, diğer kombinasyonları

ATC kodu: C09DX

TRİOTEL, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol altına almak amacı ile tamamlayıcı mekanizmalara sahip olan üç antihipertansif bileşiğin kombinasyonudur; bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazid.

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

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

Telmisartan

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 neredeyse 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'in 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.

Kardiyovasküler olayların önlenmesi:

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

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

Telmisartan, kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümlle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma şeklindeki birincil birleşik sonlanım noktalarının azaltılması açısından ramipril ile benzer etki göstermiştir. Birincil sonlanım noktası insidansı telmisartan (%16,7) ve ramipril (%16,5) grupları için benzer bulunmuştur. Telmisartanla ramiprili kıyaslayan tehlike oranı, 1,01 (%97,5 GA, 0,93-1,1, p (üstünlük yok) = 0,0019; 1,13 sınırında) bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, telmisartan ve ramipril tedavisi gören hastalarda, sırasıyla, %11,6 ve %11,8 idi.

Önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokard enfarktüsü ve ölümlle sonuçlanmayan inme açısından telmisartan, ramipril ile benzer etkinlikte bulunmuştur [0,99 (%97,5 GA 0,9-1,08), p (üstünlük yok) = 0,0004]. Bunlar, ramiprili plasebo ile kıyaslayan referans HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study / Kardiyak Sonuçlarının Önlenmesini Değerlendirme Çalışması) çalışmasındaki primer sonlanım noktasıdır.

TRANSCEND çalışması, ACE-I toleransı olmayan hastaları randomize etmiştir. Bu grubun dahil edilme kriterleri, diğer açılardan, telmisartan 80 mg (n=2954) veya plasebo (n=2972) gruplarının yer aldığı ONTARGET çalışmasındaki dahil edilme kriterlerine benzerdi.

Her iki ilaç da standart tedaviye ek olarak verilmiştir. Ortalama izleme süresi 4 yıl ve 8 aydı. Birincil birleşik sonlanım noktalarının (kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümlle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma) insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [telmisartan grubunda %15,7 ve plasebo grubunda %17, tehlike oranı 0,92 (%95 GA 0,81-1,05, p= 0,22)]. Önceden belirlenmiş ikincil birleşik sonlanım noktası açısından (kardiyovasküler ölüm, ölümlle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümlle sonuçlanmayan inme) telmisartan plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur [0,87 (%95 GA 0,76-1, p=0,048)]. Kardiyovasküler mortalite üzerinde bir yararlı ilgili kanıt yoktur (tehlike oranı 1,03, %95 GA 0,85-1,24).

Öksürük ve anjiyoödem, telmisartanla tedavi edilen hastalarda ramipril tedavisi görenlere kıyasla daha az sıklıkta bildirilmiştir. Hipotansiyon ise telmisartan ile daha sık bildirilmiştir. Telmisartan ve ramiprilin kombine edilmesi, bu maddelerin tek başlarına kullanılmasına kıyasla ek bir yarar sağlamamıştır.

Kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite kombinasyonla sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, kombinasyon grubunda, hiperkalemi, renal yetmezlik, hipotansiyon ve senkop insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kullanımı bu hasta grubunda önerilmez.

“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.

Diğer bilgiler

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) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle 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 sonuçları veya mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate 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 bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri 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 grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolları dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.
2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyolların dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Anjinalı hastalarda amlodipinin günde tek doz uygulanması, toplam egzersiz zamanını, anjina başlangıcı için geçen süreyi, 1 mm ST segmenti çökmesi görülmesine kadar geçen süreyi uzatır ve hem anjina atak sıklığını hem de nitrogliserin tablet tüketimini azaltır.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner arter hastalığında kullanım:

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir, Tromboz Olgularının Sınırlanmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT).

Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları aşağıdaki Tablo'da gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo : CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı

Klinik Sonuç	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			Amlodipin vs. plasebo	
	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	Risk oranı (%95 Güven Aralığı-GA)	P değeri
<u>Primer sonlanım noktası</u>					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Bireysel bileşenler</u>					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Anjina Sebebiyle Hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19-1,32)	,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	,24

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 ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE),

amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretigi olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokart enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2 ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2.

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlar arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada 2,5 mg ve 5 mg dozlarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da plaseboya göre belirgin olarak sistemik kan basıncını plasebodan daha fazla azalttığı görülmüştür. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Amlodipinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerine uzun dönem etkileri çalışılmamıştır. Yetişkin dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocukluk döneminde amlodipin tedavisinin uzun dönem etkisi de gösterilmemiştir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, tiazid grubu 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 arttırmaları. 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.

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/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 düşürmüştü 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'ünde ulaşılmıştır. Değerler başlangıç değerlerine ve ülkeye göre uyarlanmıştır.

Antihipertansif etkinin çoğunluğuna tedavi başlangıcından 2 hafta sonra ulaşılmıştır. Orta-şiddetli hipertansiyonu (diyastolik kan basıncı [DBP] \geq 100 mmHg) olan 1050 hastanın yer aldığı bir alt grubunun %32,7-51,8'inde telmisartan veya amlodipin ile yapılan monoteraplere 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 altgrupta 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, 40/10 mg telmisartan-amlodipin kombinasyonu ile kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen bazı hastalarda 80/10 mg telmisartan-amlodipin kombinasyonu ile ek kan basıncı düşmelerinin sağlandığı gösterilmiştir.

Klinik çalışma programında telmisartan-amlodipin kombinasyonunun genel advers etki insidansı düşüktür. Tedavi alan hastaların sadece %12,7'sinde advers etki görülmüştür. En sık gözlenen advers etkiler, periferik ödem ve baş dönmesidir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bildirilen advers etkiler, telmisartan ve amlodipin bileşenlerinin güvenlik profillerinden beklenen etkilerle uyumludur. Yeni veya daha şiddetli advers etkiler 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 40/5 mg ve 80/5 mg telmisartan-amlodipin kombinasyonları ile %1,3, 40/10 mg ve 80/10 mg telmisartan-amlodipin kombinasyonları ile %8,8 ve amlodipin 10 mg ile %18,4'tür. 5 mg amlodipin ile kontrol edilemeyen hastalarda, ödem oranları 40/5 mg ve 80 /5 mg telmisartan-amlodipin kombinasyonları 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.

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

Telmisartan/Hidroklorotiyazid

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Telmisartan-amlodipin kombinasyonunun absorpsiyon hızı ve kapsamı, amlodipin ve telmisartanın tek başlarına uygulanması ile gözlenen biyoyararlanıma eşdeğerdir.

Sağlıklı gönüllülerde, hidroklorotiyazid ve telmisartanın birlikte uygulanması, her iki etken maddenin de farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir.

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 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.

Amlodipin:

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

Hidroklorotiyazid:

Oral 80/12,5 mg telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasından sonra doruk hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına, yaklaşık 1,0-3,0 saat içinde ulaşılır. Hidroklorotiyazidin kümülatif renal atılımına dayanılarak mutlak biyoyararlanımı %60 kadardır.

Dağılım:

Telmisartan:

Telmisartan esas olarak albümin ve alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (>%99,5). Telmisartanın görünür dağılım hacmi yaklaşık 500 litredir ve dokularda ilave bir bağlanmaya işaret etmektedir.

Amlodipin:

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

Hidroklorotiyazid:

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), bilier ekskresyon yoluyla, feçes ile elimine edilmiştir. İdrarda yalnızca çok küçük miktarlarda bulunmuştur.

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'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.

Amlodipin:

Kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7-8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 – 50 saattir ve günde tek doz kullanım takviyesi tutarlıdır.

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Telmisartan:

Oral yoldan uygulanan telmisartanın farmakokinetiği, 20-160 mg arasında non-lineerdir; plazma konsantrasyonları (C_{maks} ve EAA) artan dozlar ile orantılı bir artıştan daha büyük bir yükselme gösterir.

Amlodipin:

Veri mevcut değildir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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. Amlodipinin farmakokinetiği, renal bozukluklarda önemli oranda etkilenmez.

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 34 saattir.

Karaciğer yetmezliği:

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

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

Geriyatrik popülasyon:

Telmisartanın farmakokinetiği yaşlılar ve 65 yaşından genç olanlar arasında farklılık 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.

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Telmisartan/Amlodipin

Telmisartan ve amlodipinin klinik dışı toksisite profili örtüşmediği için kombinasyon ile toksisitenin kötüleşmesi beklenmez. Bu durum, 3,2/0,8, 10/2,5 ve 4/10 mg/kg telmisartan ve amlodipin doz seviyeleri ile sıçanlarda yapılan subkronik (13 hafta) toksisite çalışmasında doğrulanmıştır.

Telmisartan/Hidroklorotiyazid

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 güvenilirlik 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.

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

Telmisartan

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.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

En yüksek doz (mg/m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite Bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Hidroklorotiyazid

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 neoplazmalarda artış arasında bir ilişki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Kroskarmelloz sodyum

PVP K-25

Amonyak

Trometamol

Mannitol (E 421)

Aerosil 200

Starch RX 1500

Kırmızı demir oksit (E 172ii)

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.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 tablet, Alüminyum/Alüminyum blister ambalaj içerisinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

253/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 20.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ