

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MICARDISPLUS® 80/12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 80 mg telmisartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet, 107 mg laktoz anhidrite eşdeğer 112 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) ve 338 mg Sorbitol (E420) içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Kırmızı ve beyaz renkli, oblong, iki tabakalı, 6,2 mm kalınlıkta, firma logosu ve "H8" kodu basılı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Sabit bir doz kombinasyonu olan MicardisPlus 80/12,5 mg tablet, kan basınçları tek başına telmisartan ile uygun bir şekilde kontrol edilemeyen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MICARDISPLUS, tek başına telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılmalıdır. Sabit doz kombinasyonu ile tedaviye başlamadan önce her iki komponent ile ayrı ayrı doz titrasyonu yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda ise, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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

Uygulama şekli:

MICARDISPLUS tablet günde bir kez, oral yoldan bir miktar su ile alınır. Yiyeceklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

İlacı kullanmadan önce alınması gereken önlemler:

Tabletler nem çekici özelliktedir. Bu nedenle MICARDISPLUS bozulmamış blister ambalajında muhafaza edilmeli ve her bir tablet blisterinden, kullanımından hemen önce çıkarılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 40 mg telmisartan ile 12,5 mg hidroklorotiazidin kombine dozu aşılmamalıdır. MICARDISPLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontraendikedir. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

MICARDISPLUS'ın çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerden veya formüldeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1).
- Diğer sulfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlılık (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevi olduğundan).
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Kolestaz ve biliyer obstrüktif hastalıklar
- Şiddetli karaciğer yetmezliği.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk).
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Gebelik:**

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri 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 fark edilir edilmez anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.6).

Karaciğer yetmezliği:

Telmisartan büyük oranda safra ile atılır. Bu nedenle, kolestazi, biliyer obstrüktif bozuklukları veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (Bkz. Bölüm 4.3) MICARDISPLUS verilmemelidir. Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensinin azalmış olabileceği düşünülmelidir.

Ayrıca, MICARDISPLUS karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda, sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişiklikler hepatik komaya yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda MICARDISPLUS ile klinik deneyim yoktur.

Renovasküler hipertansiyon:

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

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:

MICARDISPLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. 4.3). Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda MICARDISPLUS uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda MICARDISPLUS 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 sıvı ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolar MICARDISPLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

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

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığına ve böbrek fonksiyonlarının azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülüyorsa, bu tedavi sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve renal fonksiyonlar, elektrolitler ve kan basıncı, sık aralıklarla ve yakından izlenmelidir. Diabetik nefropatisi olan hastalarda, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimüle olduğu diğer durumlar:

Vasküler tonusu ve böbrek fonksiyonları asıl olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanan hastalarda (örneğin, şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta yatan bir böbrek hastalığı olanlar), bu sistemi etkileyen ilaçlarla tedavi akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya seyrek olarak akut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. 4.8).

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizmi olan hastalar, genellikle, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara cevap vermeyecektir. Bu nedenle bu hastalarda MICARDISPLUS kullanımı önerilmez.

Aort ve mitral kapağı stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid tedavisi glikoz toleransını bozabilir. İnsülin veya antidiyabetik tedavi ile birlikte telmisartan tedavisi gören diyabetik hastalarda hipoglisemi ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu hastalarda kan glikoz düzeylerinin izlenmesi dikkate alınmalıdır. Diyabetik hastalarda insülin ya da antidiyabetiklerin dozlarında ayarlama yapılması gerekli olabilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid tedavisi sırasında belirgin hale gelebilir.

Tiyazid diüretikleriyle tedavi ile kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, MICARDISPLUS'ın içerdiği 12,5 mg doz düzeyinde böyle bir etki bildirilmemiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya frank gut hastalığı tetiklenebilir.

Elektrolit dengesinde bozulma:

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

Hidroklortiyazid de dahil olmak üzere tiyazid grubu diüretikler, sıvı veya 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 eşzamanlı tedavi gören hastalarda, hipokalemi riski daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5).

- Hiperkalemi:

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

- Hiponatremi ve hipokloremik alkaloz:

MICARDISPLUS'ın diüretiklerin indüklediği hiponatremiyi azalttığını veya önlediğini gösteren bir kanıt yoktur. 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 artışına yol açabilir. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Bu nedenle, paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi durdurulmalıdır.

- Hipomagnezemi:

Tiyazidlerin magnezyumun idrarla atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum hipomagnezemi ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Sorbitol ve laktoz monohidrat:

MICARDISPLUS, laktoz monohidrat ve sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların da bu ilacı kullanmaması gerekir.

Bu müstahzar her tablette 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında ‘‘sodyum içermez’’.

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. Ancak bu risk, böyle bir öyküsü olan hastalarda daha yüksektir.

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

Tiyazid grubu diüretiklerle fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. 4.8). Eğer tedavi sırasında fotosensitivite oluşursa tedavinin durdurulması önerilir. Eğer diüretik tedavisinin yeniden uygulanması mutlaka gerekli ise, maruz kalan alanların güneş ışığından veya yapay UVA ışınlarından korunması önerilir.

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve akut açığı kapanması glokomu

Bir sülfonamid türevi olan hidroklorotiyazid, idiyosinkratik bir reaksiyon sonucunda görme alanı hasarıyla birlikte koroidal efüzyon, akut geçici miyopi ve akut açığı kapanması glokomuna yol açabilir. Semptomlar arasında, aniden başlayan görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrı bulunur. Bu semptomlar, tipik olarak, ilaca başladıktan sonra birkaç saat veya birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açığı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi, mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde hidroklorotiyazid tedavisinin kesilmesidir. Göz içi basıncı kontrol altına alınamazsa derhal tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Akut

açı kapanması glokomu gelişmesi için risk faktörleri arasında sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü olabilir.

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 maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları gibi olası koruyucu önlemler tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lityum:

Lityum ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu etki, seyrek olarak, MICARDISPLUS dahil anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de bildirilmiştir. MICARDISPLUS ve lityumun eşzamanlı kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer bu kombinasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanımları sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili bulunan ilaçlar:

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

Potasyum düzeyini yükselten veya hiperkalemi oluşturan ilaçlar:

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

Serum potasyum düzeyindeki bozukluklardan etkilenen ilaçlar:

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

- sınıf Ia antiaritmikler (örneğin: kinidin, hidrokinidin, disopramid)

- sınıf III antiaritmikler (örneğin: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- bazı antipsikotikler (örneğin: tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- diğerleri (örneğin: Bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksazin, terfenadin, vinkamin IV).

Dijital glikozidleri:

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

Digoksin:

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

Diğer antihipertansif ajanlar:

Telmisartan diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabilir.

Aliskiren ile kullanım:

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

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Antidiyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. 4.4).

Metformin:

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

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığında, hidroklorotiyazidin emilimi bozulmaktadır.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

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

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

Yapılan bir çalışmada, telmisartan ile ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin EAA₀₋₂₄ ve C_{maks} değerlerinde 2,5 kata kadar artışa yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Pressör aminler (örneğin, noradrenalin):
Pressör aminlerin etkisi azalabilir.

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

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (örneğin, probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol):
Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeyini yükseltebilir, bu nedenle ürikozürük ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid veya sülfınpirazon dozlarının artırılması gerekebilir. Tiyazidlerin eş zamanlı kullanımı, allopurinole bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

Kalsiyum tuzları:
Tiyazid diüretikleri, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilir. Eğer tedaviye kalsiyum desteklerinin veya kalsiyum tutucu ilaçların (örneğin, vitamin D tedavisi) eklenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksid:
Beta-blokörler ve diazoksidin hiperglisemik etkisi, tiyazid grubu diüretik ilaçlar tarafından arttırılabilir.

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

Amantadin:
Tiyazidler, amantadinin advers etki riskini arttırabilir.

Sitotoksik ilaçlar (örneğin, siklofosfamid, metotreksat):
Tiyazidler, sitotoksik ilaçların renal atılımını azaltarak miyelosupresif etkilerini potansiyalize edebilir.

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

MICARDISPLUS'ın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte riskteki küçük bir artış bile ihmal edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile kontrollü epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, benzer riskler bu sınıf ilaçların tümü için söz konusu olabilir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye devam etmek mutlaka gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Gebelik tanısı konmuş ise, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal 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 itibaren anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

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

Hamilelik sırasında, özellikle de ilk trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması dikkate alındığında, ikinci ve üçüncü trimesterlerde kullanımı, feto-plasental geçişi bozabilir ve fetal ve neonatal etkilere (örneğin, ikter, elektrolit dengesinde bozulmalar ve trombositopeni) neden olabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etkisi bulunmaksızın, plazma hacminde azalma ve plasental hipoperfüzyon oluşturma riski nedeni ile, gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampside kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, başka hiçbir tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar dışında, gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında MICARDISPLUS kullanımı ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde MICARDISPLUS kullanımı önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yenidoğan ve preterm infantlar için, laktasyon dönemindeki güvenlilik profilinin daha iyi olduğu bilinen alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Hidroklorotiyazid düşük miktarlarda insan sütüne geçer. Yüksek dozlarda tiyazidler yoğun diürece neden olarak süt oluşumunu inhibe edebilir. Emzirme döneminde MICARDISPLUS kullanımı önerilmez. Eğer kullanılacaksa doz, mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MICARDISPLUS, araba ve makine kullanma yeteneği üzerine etki edebilir. MICARDISPLUS kullanımı sırasında bazen baş dönmesi veya sersemlik ortaya çıkabilir. Hastalar, bu durumda araba ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

En sık bildirilen yan etki baş dönmesidir. Seyrek olarak ciddi anjiyoödem oluşabilir ($>1/10.000$ ila $<1/1000$).

Telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu (835) ya da tek başına telmisartan (636) alan 1471 hastayı kapsayan randomize, kontrollü araştırmalarda, MICARDISPLUS ile bildirilen istenmeyen olayların bütünsel insidansı, tek başına telmisartan ile bildirilen olaylarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. Advers reaksiyonlar ile doz arasında bağıntı belirlenmemiştir ve advers reaksiyonlar ile hastaların cinsiyeti, yaşı ya da ırkı arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Advers reaksiyonların listesi

Tüm klinik çalışmalarda bildirilen ve telmisartan+hidroklorotiyazid kullanan grupta plaseboya göre daha sık ($p \leq 0,05$) görülen advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıflamasına göre verilmiştir. Klinik çalışmalarda ortaya çıkmayan ancak etkin maddelerin her birinin tek başına uygulandığı durumlarda görüldüğü bilinen advers reaksiyonlar, MICARDISPLUS tedavisi sırasında da görülebilir.

Advers etkilerin sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Seyrek: Bronşit, farenjit, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Sistemik lupus eritomatozus şiddetlenmesi veya aktivasyonu¹

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 bozukluğu²

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

¹ : Pazarlama sonrası deneyimlere dayanır.

² : Daha ayrıntılı bilgi için bkz. “Seçilen yan etkilerin tanımı”

Bileşenlerle ilgili ek bilgiler

Bileşenlerden herhangi biri ile daha önce bildirilmiş advers reaksiyonların, bu ürünle yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş bile olsa, MICARDISPLUS kullanımını ile görülme potansiyeli vardır.

Telmisartan:

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

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda telmisartan ile bildirilen advers reaksiyonların genel insidansı (%41,4) genellikle plasebo ile benzer (%43,9) bulunmuştur. Aşağıda, hipertansiyon nedeni ile veya ≥ 50 yaşlarda yüksek kardiyovasküler olay riski nedeni ile telmisartan tedavisi alan hastalarla yapılan tüm klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar listelenmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu, sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu
Seyrek: Fatal sonuçlanabilen sepsis³

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anemi
Seyrek: Eozinofili, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Hipersensitivite, anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalemi
Seyrek: Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Bradikardi

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Somnolans

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Öksürük
Çok seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı³

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

³: Daha ayrıntılı bilgi için bkz. "Seçilen yan etkilerin tanımı"

Hidroklorotiyazid:

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

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Siyaladenit

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Trombositopeni (bazen purpura ile birlikte)

Bilinmiyor: Aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği, lökopeni, nötropeni, agranülositoz,

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite

Endokrin hastalıklar:

Bilinmiyor: Diabetes mellitusun yetersiz kontrolü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hipomagnezemi

Seyrek: Hiperkalsemi

Çok seyrek: Hipokloremik alkaloz

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

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Sersemlik

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Ksantopsi, akut miyopi, akut aç kapanması glokomu, koroidal efüzyon

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Nekrotizan vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı

Bilinmiyor: Pankreatit, mide rahatsızlıkları

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatoselüler sarılık, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Lupus benzeri sendrom, fotosensitivite reaksiyonları, deride vaskülit, toksik epidermal nekroliz, eritema multiform

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Güçsüzlük

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, renal disfonksiyon, glikozüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Ateş

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Trigliseritlerin düzeyinde yükselme

Seçilen yan etkilerin tanımı

Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu:

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

Sepsis

PRoFESS çalışmasında, telmisartan kullanımı ile sepsis insidansında, plaseboya göre, artış gözlenmiştir. Bu durum tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı oluşabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Pazarlama sonrası deneyimlerde, telmisartan kullanan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiş ve bu vakalar zamansal olarak telmisartan alımı ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte bir nedensellik ilişkisi belirlenmemiştir.

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 reaksiyonların 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 diüreze 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 kusturma ve/veya mide yıkanması bulunur. Aktif kömür kullanılması faydalı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonda tutulmalı, hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

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

Etki mekanizması

Telmisartan oral yolla etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör alttip 1(AT₁) antagonistidir. Telmisartan anjiyotensin II'yi, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt grubundaki bağlanma yerinden çok yüksek bir afinite ile ayırır. Telmisartanın AT₁ reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etkisi yoktur. Telmisartan AT₁ reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bu bağlanma uzun sürelidir. Telmisartan AT₂ ve özellikleri daha az bilinen başka AT reseptörleri dahil, diğer reseptörlere karşı afinite göstermez. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, telmisartanla düzeyleri artan anjiyotensin II'nin bu reseptörler üzerindeki olası aşırı stimülasyonunun etkileri de bilinmemektedir. Telmisartan ile plazma aldosteron düzeyleri azalır. Telmisartan insan plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan, bradikininin de degradasyonunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininase II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin aracılığı ile ortaya çıkan advers reaksiyonları 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.

Hidroklorotiyazid, tiazid grubu bir diüretiktir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, elektrolit reabsorbsiyonunun renal tübüler mekanizmalarını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını, hemen hemen eşdeğer miktarlarda, direkt olarak arttırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi, plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini arttırır, aldosteron sekresyonunu arttırır, sonuç olarak, idrarla potasyum ve bikarbonat kaybı artar ve serum potasyumu azalır. Birlikte telmisartan kullanımı, muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajı yoluyla, bu diüretiklerle 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.

Farmakodinamik etkiler

Esansiyel hipertansiyon tedavisi

Telmisartanın ilk dozundan sonra 3 saat içinde antihipertansif etki giderek belirginleşir. 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 sürekli olarak devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan önceki 4 saati de kapsar. Bu durum maksimum etki noktasında ve bir sonraki dozdan hemen önce (plasebo kontrollü çalışmalarda 40 ve 80 mg telmisartan kullanımından sonra çukur-pik oranları sürekli olarak %80'nin üzerindedir) yapılan ölçümlerle doğrulanmıştır.

Hipertansiyonu olan hastalarda telmisartan, nabız hızını etkilemeksizin, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürür. Telmisartanın antihipertansif etkiliği diğer antihipertansif ilaç sınıflarını temsil eden ajanların etkililiği ile karşılaştırılabilir (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 geri döner.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kardiyovasküler olayların önlenmesi:

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonu ile Sürekli Tedavide Global Sonlanım Noktası Araştırması) çalışması, telmisartan, ramipril ve telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkilerini, kardiyovasküler olaylar açısından risk altındaki bir popülasyonda, yani, 55 yaşında veya daha yaşlı, koroner arter hastalığı, inme, TIA, periferik arter hastalığı veya uç organ hasarı (örn: retinopati, sol ventriküler hipertrofi, makroalbuminüri veya mikroalbuminüri) bulunduğu kanıtlanmış Tip 2 diyabeti olan, 25620 hastada karşılaştırmıştır.

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

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

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

TRANSCEND çalışması, ADE inhibitörlerine toleransı olmayan hastaları randomize etmiştir. Bu grubun dahil edilme kriterleri, diğer açılardan, telmisartan 80 mg (n=2954) veya plasebo (n=2972) gruplarının yer aldığı ONTARGET çalışmasındaki dahil edilme kriterlerine benzerdir. Her iki ilaç da standart tedaviye ek olarak verilmiştir. Ortalama izleme süresi 4 yıl ve 8 aydır. Birincil birleşik sonlanım noktasının (kardiyovasküler ölüm, ölümlü sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümlü sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma) insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [telmisartan grubunda %15,7 ve plasebo grubunda %17, tehlike oranı 0,92 (%95 GA 0,81-1,05, p= 0,22)]. Önceden belirlenmiş ikincil kompozit sonlanım noktası açısından (kardiyovasküler ölüm, ölümlü sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümlü sonuçlanmayan inme) telmisartan plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur [0,87 (%95 GA 0,76-1, p=0,048)]. Kardiyovasküler mortalite üzerinde bir yararlı ilgili kanıt yoktur (tehlike oranı 1,03, %95 GA 0,85-1,24).

Öksürük ve anjiyoödem, telmisartanla tedavi edilen hastalarda ramipril tedavisi görenlere kıyasla daha az sıklıkta bildirilmiştir. Hipotansiyon ise telmisartan ile daha sık bildirilmiştir.

Telmisartan ve ramiprilin kombine edilmesi, bu maddelerin tek başlarına kullanılmasına kıyasla ek bir yarar sağlamamıştır. Kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite kombinasyonla sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, kombinasyon grubunda, hiperkalemi, renal yetmezlik, hipotansiyon ve senkop insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, telmisartan ve ramipril kombinasyonunun kullanımı bu hasta grubunda önerilmez.

“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes- İkincil inmelerden efektif kaçınma için önleme rejimleri” (PROFESS) çalışmasında 50 yaşında veya daha yaşlı, yakın zaman önce inme geçirmiş hastalarda, telmisartan ile sepsis insidansı, plasebo ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmuştur; %0,7'ye karşılık %0,49 [RR 1,43 (%95 güven aralığı 1 - 2,06)]. Fatal sepsis vakalarının insidansı telmisartan alan hastalar için (%0,33) plaseboya göre (%0,16) artmıştır [RR 2,07 (%95 güven aralığı 1,14 - 3,76)]. Telmisartan kullanımı ile ilişkili olarak gözlenen sepsis insidansındaki artış tesadüfi olabilir veya henüz bilinmeyen bir mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

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

ONTARGET çalışması, bir kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalığı olan veya kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür.

VANEPHRON-D çalışması, Tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite ile ilgili anlamlı bir yarar göstermemiş, buna karşılık monoterapi ile kıyaslandığında, hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artma gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır. Bu nedenle, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri, diyabetik nefropatili hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

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

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

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

Melanom dışı cilt kanseri

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ile melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doz-bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Bir çalışmanın popülasyonu 71.533 bazal hücreli karsinoma (BHK) ve 8.629 skuamoz hücreli karsinoma (SHK) hastasını ve sırası ile karşılık gelen 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolü içermektedir. Yüksek hidroklorotiyazid kullanımı (≥ 50.000 mg kümülatif), uyarlanmış OR BHK için 1,29 (%95 GA: 1,23-1,35) ve SHK için 3,98 (%95 GA: 3,68-4,31) ile ilişkilendirilmiştir. Gerek BHK gerekse SHK için net bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Diğer bir çalışma, dudak kanseri ile (SHK) hidroklorotiyazid maruziyeti arasında olası bir ilişkiyi göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası 63.067 kontrol ile, bir risk seti örnekleme stratejisi kullanılarak eşleştirilmiştir. Uyarlanmış OR 2,1 (%95 GA: 1,7-2,6) ile bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir. Bu oran, yüksek doz için (~25.000 mg) OR değeri 3,9'a (3-4,9) yükselmiş, en yüksek kümülatif doz için ise OR değeri (~100.000 mg) 7,7 (5,7-10,5) olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı hipertansiyonda tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında MICARDIS PLUS ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu kaldırmıştır (Pediyatrik kullanımla ilgili Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

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

Genel özellikler

Emilim:

Telmisartan: Oral uygulama sonrasında doruk telmisartan konsantrasyonlarına 0,5-1,5 saat içinde ulaşılır. 40 mg ve 160 mg dozlarında telmisartanın mutlak biyoyararlanımı, sırasıyla %42 ve %58'dir. Yiyecekler telmisartanın biyoyararlanımını hafifçe azaltır; plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) 40 mg tablet ile yaklaşık %6, 160 mg dozdan sonra ise yaklaşık %19 oranında azalır. İster aç karnına, 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.

Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

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

Dağılım:

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

Hidroklorotiyazid, plazmada proteinlere %68 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83-1,14 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

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 rol oynamaz.

Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazid insanlarda metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Telmisartan:

Gerek intravenöz gerekse oral ¹⁴C işaretli telmisartan uygulamasından sonra, uygulanan dozun çoğunluğu (>%97), bilyer atılım yoluyla, feçes ile elimine edilmiştir. İdrarda yalnızca çok küçük miktarlarda bulunur. Oral uygulamadan sonra telmisartanın total plazma klerensi, 1500 mL/dk'dan daha büyüktür. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü, 20 saatin üzerindedir.

Hidroklorotiyazid:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Oral yoldan uygulanan telmisartanın farmakokinetiği, 20-160 mg arasında non-lineerdir ve artan dozlarda plazma konsantrasyonlarındaki (C_{maks} ve EAA) orantısız artıştan büyüktür. Hidroklorotiyazid lineer farmakokinetik gösterir.

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 daha fazladır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda, kadınlarda, kan basıncı cevabında ya da ortostatik hipotansiyon insidansında anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. 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 atılım 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 hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon hızı azalır. Ortalama kreatinin klerensi 90 mL/dk olan hastalarda yapılan tipik bir çalışmada, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır. Fonksiyonel olarak anefrik hastalarda, eliminasyon yarılanma 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

Normotansif sıçan ve köpeklerde telmisartan ve hidroklorotiyazidin birlikte verilmesi ile yürütülen ve klinik terapötik dozlarla elde edilen maruziyet düzeyleri ile benzer dozların uygulandığı 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 çalışmalardan 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 hasar. Gastrik lezyonlar, ağızdan serum fizyolojik suplemantasyonu ve hayvanların gruplar halinde barındırılması ile önlenemez/azaltılabilir. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Bu bulguların, telmisartanın farmakolojik aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

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 göstermemiştir 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

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklıdır)
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
Meglumin
Mikrokristalize selüloz
Povidon (K25)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sodyum hidroksit
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Sorbitol (E420)

6.2 Geçimsizlikler

MICARDISPLUS'ın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ° C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Nemden korunması için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

MICARDISPLUS 80/12,5 mg tablet, PVA/Alu/PVC blister ambalajlarda 28 tablet içermektedir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MICARDISPLUS bütünlüğü bozulmamış blisteri içinde saklanmalıdır, çünkü tabletleri higroskopiktir. Tablet, blisterinden kullanmadan hemen önce çıkarılmalıdır. Bazen blister

ambalajın dış yüzeyinin iç yüzeyden ayrıldığı görülebilir. Bu durumda herhangi bir şey yapmaya gerek yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

116/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 21.12.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ