

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRESCAN PLUS 80 mg/25 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 80 mg telmisartan ve 25 mg hidroklorotiyazid içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir).....66 mg

Günbatımı sarısı FCF (E110).....1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Turuncu ve beyaza yakın renkli, çift katmandan oluşan, oblong tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PRESCAN PLUS tek başına telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılmalıdır. Tedavinin sabit doz kombinasyonuna değiştirilmesinden önce her bir komponent ile ayrı ayrı doz titrasyonu yapılması önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda ise, monoterapiden sabit doz kombinasyonuna doğrudan geçiş yapılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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

PRESCAN PLUS'ın aynı zamanda 80 mg/12.5 mg doz yitiliği de mevcuttur.

##### Uygulama şekli:

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

#### İlacı kullanmadan önce alınması gereken önlemler:

Tabletler nem çekici özelliğindedir. Bu nedenle PRESCAN PLUS 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. Bölüm 4.4.).

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 40 mg telmisartan ile 12.5 mg hidroklorotiazidin kombine dozu aşılmamalıdır. PRESCAN PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

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

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

PRESCAN PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda 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 için güvenli kabul edilen alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidirler. Gebelik fark edilir edilmez anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (bkz. 4.3, 4.6).

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

Ayrıca, PRESCAN PLUS karaciğer fonksiyonları bozulmuş veya progresif karaciğer

hastalığı olan hastalarda, sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişiklikler, hepatik komaya yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyonu ile klinik deneyim bulunmamaktadır.

**Renovasküler hipertansiyon:**

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

**Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:**

PRESCAN PLUS, şiddetli renal yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Yeni böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif-orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda ise telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyonu ile deneyim azdır. Bu nedenle, serumda potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda tiyazid grubu diüretiklerin kullanımına bağlı azotemi oluşabilir.

**İntravasküler hipovolemi:**

Yoğun diüretik tedavi, diyetle tuzun kısıtlanması, diyare veya kusma gibi nedenlerle sıvı ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolar PRESCAN PLUS 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 arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından, ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da 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 yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan 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 (örn: şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan veya renal arter stenozu dahil altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar) bu sistemi etkileyen ilaçlarla tedavi akut hipotansiyon, hiperazotemi, oligüri veya seyrek akut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

**Primer aldosteronizm:**

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

**Aort ve mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati:**

Diğer vazodilatörlerin kullanımında olduğu gibi, aort veya mitral stenozu veya obstrüktif hipertrafik kardiyomyopatisi 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 veya antidiyabetiklerin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Tiyazid tedavisi sırasında latent diabetes mellitus belirgin hale gelebilir.

Tiyazid diüretiklerle yapılan tedavi ile kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, PRESCAN PLUS içeriğindeki 12.5 mg doz ile minimal etki bildirilmiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

Tiyazid tedavisi alan bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya frank gut hastalığının ortaya çıkması 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, yoğun diürez uygulanan hastalarda, oral yoldan yeterince elektrolit almayan hastalarda, eş zamanlı kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) alan hastalarda hipokalemi riski daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.5).

- **Hiperkalemi:**

Bileşimindeki telmisartanın anjiyotensin II reseptörlerini (AT<sub>1</sub>) antagonize etmesi nedeni ile PRESCAN PLUS hiperkalemiye neden olabilir. Her ne kadar telmisartan hidroklortiyazid kombinasyonu ile klinik olarak belirgin hiperkalemi bildirilmemişse de, hastadaki renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus, hiperkalemi gelişimi için risk faktörleridir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleri, potasyum içeren tuzlar PRESCAN PLUS ile birlikte kullanılırken dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

- **Hiponatremi ve hipokloremik alkaloz:**

Telmisartan hidroklortiyazid kombinasyonunun diüretiklerin indüklediği hiponatremiyi azalttığını veya önlediğini gösteren bir kanıt yoktur. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve çoğunlukla tedavi gerekmez.

- **Hiperkalsemi:**

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

- **Hipomagnezemi:**

Tiyazid grubu diüretiklerin magnezyumun idrarla atılımını arttırdıkları 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 kardiyomiyopatisi veya iskemik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kan basıncının aşırı düşürülmesi, miyokard enfarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Genel:

Alerji veya bronşiyal astım öyküsü olsun veya olmasın, hidroklorotiyazidle hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Ancak bu risk, böyle bir öyküsü olan hastalarda daha yüksektir.

Hidroklorotiyazid dahil, tiyazid grubu diüretiklerin 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 tedavisinin yeniden uygulanması mutlaka gerekli ise maruz kalan alanların güneş ışığından veya yapay UVA ışınlarından korunması önerilir.

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve akut açı kapanması glokomu

Bir sülfonamid türevi olan hidroklorotiyazid, idiyosinkratik bir reaksiyon sonucunda görme alanı hasarıyla birlikte koroidal efüzyon, akut geçici miyopi ve akut açı 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 açı 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).

### Akut Solunum Toksikitesi

Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, PRESCAN PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

#### Laktoz:

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Günbatımı sarısı FCF (E110):

Bu tıbbi ürün günbatımı sarısı FCF ihtiva eder. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri**

#### Lityum:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanılması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü yükselme ve toksisite bildirilmiştir. Bu etki, seyrek de olsa, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de (PRESCAN PLUS dahil) bildirilmiştir. PRESCAN PLUS ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer bu korubinyasyon mutlaka gerekli ise, birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin yakından 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 artırabilir (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 ilaçlar ile birlikte hidroklorotiyazid-telmisartan kombinasyonlarının verilmesi durumunda, plazma potasyum düzeyleri izlenmelidir. Renin anjiyotensin sistemini baskılayan diğer ilaçlarla mevcut deneyimlere dayanarak, yukarıda sayılan ilaçların eş zamanlı kullanımının serum potasyum düzeylerinin yükselmesine yol açabileceğinden, 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 PRESCAN PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Hipokalemi, torsades de pointes için kolaylaştırıcı bir faktördür. Torsades de pointes aritmisini indüklediği bilinen ilaçlar:

- sınıf Ia antiaritmikler (ör; kinidin, hidrokinidin, disopramid)
- sınıf III antiaritmikler (ör; amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- bazı antipsikotikler (ör; tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- diğerleri (ör: bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksazin, terfenadin, vinkamin IV).

#### Dijital glikozidler:

Tiyazidlerle ortaya çıkan hipokalemi veya hipomagnezemi dijital glikozitler tarafından indüklenen aritmilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır (bkz. Bölüm 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 doz 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, hidroklorotiyazid emilimi bozulmaktadır.

#### Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

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

Yapılan bir çalışmada, telmisartan ile ramiprilin eş zamanlı kullanılması, ramipril ve ramiprilatin EAA<sub>0-24</sub> ve C<sub>maks</sub> değerlerinde 2,5 kat artışa yol açmıştır. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Pressör aminler (örn: noradrenalin):  
Pressör aminlerin etkisi azalabilir.

Non-depolarizan iskelet kası gevşetici ilaçlar (örn: tubokürarin):  
Non-depolarizan iskelet kaslarını gevşeten ilaçların etkisi hidroklorotiyazid ile potansiyalize olabilir.

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

Kalsiyum tuzları:  
Tiyazid grubu diüretikler, atılımın azalmasına bağlı olarak, serum kalsiyum düzeylerini arttırabilir. Eğer tedaviye kalsiyum desteklerinin veya kalsiyum tutucu ilaçların (örneğin, vitamin D tedavisi) eklenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve buna göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

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 arttırır.

Amantadin:  
Tiyazidler, amantadinin advers etki riskini arttırabilir.

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

Farmakolojik özelliklerine dayanarak, şu ilaçların, telmisartan dahil tüm antihipertansiflerin hipotansif etkilerini artırması 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**

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

ACE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanılması ile ortaya çıkan teratojenite riskine ait epidemiyolojik kanıtlar kesin sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte riskte 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 hemen durdurulmalı ve uygun ise, alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

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

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

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, iktter, 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 telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyon kullanımı ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde PRESCAN PLUS kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan ve preterm infantların emzirilmesi döneminde, laktasyon dönemindeki güvenlilik profili daha iyi olan alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

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

## Üreme yeteneği/ Fertilitite

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

### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRESCAN PLUS, araba ve makine kullanma yeteneği üzerine etki edebilir. PRESCAN PLUS 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, telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyonu ile bildirilen istenmeyen olayların bütünsel insidansı, tek başına telmisartan ile bildirilen olaylarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. 80 mg telmisartan-25 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu ile bildirilen advers etkilerin genel insidansı ve profili, 80 mg telmisartan-12.5 hidroklorotiyazid kombinasyonu ile bildirilen advers etkiler ile benzerdir. Advers reaksiyonlar ile doz arasında bağıntı belirlenmemiştir ve hastaların cinsiyeti, yaşı ve ırkı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

#### Advers reaksiyonların listesi

Tüm klinik çalışmalarda bildirilen ve telmisartan-hidroklorotiyazid kullanan grupta plaseboya göre daha fazla görülen ( $p < 0,05$ ) advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıflamasına göre verilmektedir. Klinik araştırmalarda telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile ortaya çıkmayan ancak tek başına telmisartan ya da hidroklorotiyazid ile ortaya çıktığı bilinen advers etkiler PRESCAN PLUS tedavisi sırasında da görülebilir.

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

Her sıklık grubunda advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Seyrek: Bronşit, farenjit, sinüzit

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Sistemik lupus eritomotozus şiddetlenmesi veya aktivasyonu<sup>1</sup>

#### **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, flatulans

Seyrek: Abdominal ağrı, konstipasyon, dispepsi, kusma, gastrit

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Seyrek: Hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu<sup>2</sup>

**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

<sup>1</sup> : Pazarlama sonrası deneyimlere dayanır.

<sup>2</sup> : 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, PRESCAN PLUS kullanımı ile görülme potansiyeli vardır.

Telmisartan:

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

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

**Enfeksiyon ve enfestasyonlar:**

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu, sistit dahil üriner sistem enfeksiyonu  
Seyrek: Fatal sonuçlanabilen sepsis<sup>3</sup>

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Anemi  
Seyrek: Eozinofili, trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Hipersensitivite, anaflaktik reaksiyonlar

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi  
Seyrek: Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Bradikardi

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Somnolans

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Öksürük  
Çok seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı<sup>3</sup>

**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

<sup>3</sup>: Daha ayrıntılı bilgi için bkz. "Seçilen yan etkilerin tanımı"

Hidroklorotiyazid:

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

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

**Enfeksiyon ve enfestasyonlar:**

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 mellitus durumunun yetersiz kontrolü

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Hipomagnezemi

Seyrek: Hiperkalsemi

Çok seyrek: Hipokolesemik 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 açığı kapanması glokomu, koroidal efüzyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

**Vasküler hastalıklar:**

Bilinmiyor: Nekrotizan vaskülit

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Bulantı

Bilinmiyor: Pankreatit, mide rahatsızlıkları

**Hepato-biliyer 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: Trigliserit düzeyinde yükselme

Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu

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

**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 bağlı 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 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 depleksyonu (hipokalemi, hipokloremi) ve hipovolemi görülür. Aşırı dozun en sık görülen belirti ve bulguları, kusma 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 elektolitleri ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa hasta supin pozisyonda tutulmalı, hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

## **5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonisti ve diüretikler

ATC kodu: C09DA07

PRESCAN PLUS, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartan ve tiyazid grubu diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu maddelerin kombinasyonu additif bir antihipertansif etki gösterir ve kan basıncında tek başlarına kullanıldıklarında oluşturduklarından daha fazla düşme sağlar. PRESCAN PLUS, terapötik doz aralığında, günde bir kez kullanıldığında kan basıncında etkili ve yumuşak bir düşme sağlar.

**Etki mekanizması**

Telmisartan, oral yolla, etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör alttip 1(AT<sub>1</sub> tipi) antagonistidir. Telmisartan anjiyotensin II'yi, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT<sub>1</sub> reseptör alt grubundaki bağlanma yerinden çok yüksek bir afinite ile ayırır. Telmisartanın AT<sub>1</sub> reseptörleri üzerinde parsiyel agonistik etkisi yoktur. Telmisartan AT<sub>1</sub> reseptörüne selektif olarak bağlanır. Bağlanma uzun sürelidir. Telmisartanın AT<sub>2</sub> ve daha az bilinen diğer reseptörler dahil diğer reseptörlere afinitesi yoktur. Bu reseptörlerin fonksiyonel rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, telmisartanla düzeyleri artan anjiyotensin II'nin bu reseptörler üzerindeki olası aşırı stimülasyonunun etkileri de bilinmemektedir. Plazma aldosteron düzeyleri telmisartan ile azalır. Telmisartan insanlarda plazma reninini inhibe etmez veya iyon kanallarını bloke etmez. Telmisartan, bradikininin de degradasyonunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi (kininaz II) inhibe etmez. Bu nedenle, bradikinin aracılığı ile ortaya çıkan advers etkileri arttırması beklenmez.

Sağlıklı gönüllülere uygulanan 80 mg telmisartan, anjiyotensin II'ye bağlı olarak oluşan kan basıncı artışı hemen hemen tamamen inhibe eder. İnhibitör etki 24 saat boyunca devam eder ve 48 saate kadar ölçülebilir düzeydedir.

Hidroklorotiyazid, tiyazid grubu bir diüretiktir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, elektrolit reabsorpsiyonunun 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 basıncında maksimum düşme genellikle tedaviye başladıktan sonra 4-8 hafta içinde ortaya çıkar ve uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Antihipertansif etki dozdan sonra 24 saat boyunca sürekli olarak devam eder ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gösterildiği gibi, bir sonraki dozdan 4 saat öncesini de içine alır. 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.

Hipertansif hastalarda telmisartan nabız hızını etkilemeksizin, hem sistolik hem diyastolik kan basıncını düşürür. Telmisartanın antihipertansif etkililiği, diğer antihipertansif ilaç sınıflarındaki ilaçlarla karşılaştırılabilir (klinik çalışmalarda telmisartan ile amlodipin, atenolol, enalapril, hidroklorotiyazid ve lisinopril karşılaştırılmıştır).

80 mg/12,5 mg kombinasyonuna cevap vermeyen hastalarda yürütülen, çift kör, kontrollü bir klinik çalışmada (n=687 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir), 80 mg/25 mg kombinasyonu ile, 80 mg/12,5 mg kombinasyonunu kullanmaya devam eden hastalara göre, kan basıncında 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) değerinde aşamalı bir düşme gösterilmiştir (Başlangıç değerine göre uyarlanmış ortalama değişikliğin farkı). 80 mg/25 mg kombinasyonu ile yapılan bir takip çalışmasında, kan basıncı daha da azalmıştır (genel azalma: 11.5/9.9 mmHg (SBP/DBP)).

Birbirinin benzeri ve 8 hafta süreli 2 ayrı çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma ile valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/25 mg (n=2121 hasta etkililik açısından değerlendirilmiştir) kombinasyonunun karşılaştırmasının yapıldığı bir havuz analizinde, telmisartan/hidroklorotiyazid 80mg/25mg kombinasyonu ile kan basıncında anlamlı derecede daha fazla düşme (2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP)) gösterilmiştir (sırasıyla, başlangıç değerine göre uyarlanmış ortalama değişikliğin farkı).

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

### Klinik etkililik ve güvenilirlik

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 ramiprile 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, ölümlerle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümlerle sonuçlanmayan inme açısından telmisartan, ramipril ile benzer etkililikte bulunmuştur [0,99 (%97,5 GA 0,9-1,08), p(üstünlük yok)=0,0004]. Bunlar, ramiprili plasebo ile kıyaslayan referans HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation 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, ölümlerle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümlerle 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, ölümlerle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümlerle sonuçlanmayan inme) telmisartan plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur [0,87 (%95 GA 0,76-1, p=0,048)]. Kardiyovasküler mortalite üzerinde bir yararla 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, plasebo ile karşılaştırıldığında, telmisartan ile sepsis insidansı biraz daha yüksek bulunmuştur; %0,7'ye karşılık %0,49 [RR 1,43 (%95 güvenlik

aralığı 1-2,06)]. Fatal sepsis vakalarının insidansı telmisartan alan hastalar için (%0,33) plaseboya göre (%0,16) artmıştır; [RR 2,07 (%95 güvenlik 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-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımını araştırmıştır.

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

VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, buna karşılık 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 blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle, ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in 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 ya da her ikisi birden olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü veya bir anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek üzere tasarlanmıştır. Advers sonuç riskinde artış olması 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.

Telmisartanın 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 ( $\geq 50.000$  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 GA1,7-2,6) 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 telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu kaldırmıştır (Pediyatrik kullanımla ilgili Bölüm 4.2'ye bakınız).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Hidroklorotiyazid ile telmisartanın birlikte kullanımı sağlıklı kişilerde her bir etkin maddenin farmakokinetiğini etkilemez.

### Genel özellikler

#### Emilim:

Telmisartanın oral uygulanması sonrası pik konsantrasyonlarına 0,5-1,5 saat sonra ulaşılır. 40 mg ve 160 mg telmisartanın mutlak biyoyararlanımı sırası ile %42 ve %58'dir. Yiyecekler, 40 mg ve 160 mg telmisartan için plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan sırası ile %6 ve %19 oranında azaltarak biyoyararlanımın hafif oranda düşürür. İster aç karnına isterse yiyeceklerle birlikte alınmış olsun, plazma konsantrasyonları uygulamadan 3 saat sonra benzer düzeylerde dir. Eğri altındaki alanda oluşan küçük azalmanın terapötik etkililikte azalmaya neden olması beklenmez.

Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

Hidroklorotiyazid: Oral telmisartan hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasından sonra pik hidroklorotiyazid konsantrasyonlarına, yaklaşık 1-3 saatte ulaşır. Hidroklorotiyazidin kümülatif renal atılımına dayanılarak mutlak biyoyararlanımı %60 kadardır.

#### Dağılım:

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

Hidroklorotiyazidin plazma proteinlerine bağlanma oranı %68 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83 -1,14 l/kg'dır.

#### Biyotransformasyon:

Telmisartan, konjugasyon ile metabolize edilir ve farmakolojik olarak inaktif bir metabolit olan açilglukuronide dönüşür. İnsanlarda tamrolanan tek metabolit, ana maddenin glukuronididir. Tek doz <sup>14</sup>C-işaretli telmisartan verilmesinden sonra, plazmada ölçülen radyoaktivitenin yaklaşık %11'ni glukuronid oluşturur. 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), biliyer 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 yaşlı ve 65 yaşından genç hastalarda birbirinden farklı değildir.

**Cinsiyet:**

Telmisartanın plazma konsantrasyonları, genellikle, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda, kadınlardaki, kan basıncı cevabında veya ortostotik hipotansiyon insidansında anlamlı bir artış tesbit edilememiştir. 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, telmisartan 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 dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Renal fonksiyonları bozuk hastalarda, hidroklorotiyazid eliminasyon hızı azalmıştır. Ortalama kreatinin klerensi 90 ml/dk olan hastalarda yapılan tipik bir çalışmada, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır. Fonksiyonel olarak anefrik olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 34 saattir.

**Karaciğer bozukluğu olan hastalar:**

Hepatik fonksiyonlarda bozukluğu olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar mutlak biyoyararlanımın yaklaşık %100'e kadar arttığını göstermiştir. Hepatik bozukluğu olanlarda eliminasyon yarılanma ömründe bir değişiklik olmamıştır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

80 mg/25 mg sabit doz kombinasyonu ile ek bir prelinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Normotansif sıçan ve köpeklerde telmisartan ve hidroklorotiyazidin birlikte verilmesi ile yürütülen ve klinik terapötik dozlarla elde edilen maruziyet düzeyleri ile benzer dozların uygulandığı daha önceki prelinik güvenlik 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 prelinik çalışmalardan da çok iyi bilinen toksikolojik bulgular şunlardır: kırmızı hücre parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalma, renal hemodinamik değerlerde değişmeler (kan üre azotu ve kreatinin düzeyinde artma), plazma renin aktivitesinde artma, jukstaglomeruler hücrelerde hipertrofilhiperplazi, gastrik mukozal hasar. Gastrik lezyonlar oral salin desteği ve hayvanların grup içinde barındırılması ile önlenbilir/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 yavruların postnatal gelişimi üzerinde, daha düşük vücut ağırlığı ve gözlerin açılmasında gecikme gibi etkiler görülmüştür.

*İn vitro* çalışmalarda telmisartan mutajenik ve ilgili klastojenik aktivite göstermemiştir. Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda karsinojenite ile ilgili bir kanıt yoktur. Hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmalar bazı deney modellerinde genotoksik ve karsinojenik etki ile ilgili şüpheli kanıtlar göstermiştir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin insanlarda kullanımı ile elde edilen kapsamlı deneyimler, hidroklorotiyazid kullanımı ile neoplazmalarda 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**

Meglumin  
Sodyum hidroksit  
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)  
Povidon  
Mikrokristalin selüloz  
Polisorbat  
Mannitol  
Magnezyum stearat  
Sodyum nişasta glikolat  
Günbatımı sarısı FCF (E110)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Alu-Alu/ blister ambalajlarda 28 tablet içermektedir.

### **6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10  
34885 Sancaktepe /İstanbul  
Tel: 0216 564 80 00  
Faks: 0216 564 80 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/248

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENMETARİHİ**