KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELMİDAY PLUS® 80 mg / 12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 6,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe renkli, oblong tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

• Günde 40 mg telmisartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazidin kombine dozu, tek başına 40 mg telmisartan kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

• TELMİDAY PLUS 80 mg/12,5 mg, tek başına telmisartan 80 mg kullanımı ile kan basıncında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

Uygulama şekli:

TELMİDAY PLUS tablet günde bir kez, oral yoldan bol miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. TELMİDAY PLUS yiyeceklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

İlacı kullanmadan önce alınması gereken önlemler:
Tabletler nem çekici özelliktedir. Bu nedenle TELMİDAY 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:
Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda makul miktarda deneyim mevcuttur ancak advers böbrek etkilerine işaret etmemiştir ve doz ayarlamanın gerekli olmadığı düşünülmektedir. Renal fonksiyonların periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle sabit doz kombinasyonu, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Telmisartan, kandan hemofiltrasyon ile uzaklaştırılamaz ve diyaliz edilebilir değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda TELMİDAY PLUS dikkatle uygulanmalıdır. Telmisartan için, pozoloji günde 40 mg'ı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sabit doz kombinasyonu kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
TELMİDAY PLUS'ın 18 yaşından küçük hastalarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.TELMİDAY PLUS'ın kullanımı çocuklarda adolesanlarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için 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. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda telmisartan dozu günde 40 mg'ı aşmamalıdır.
• Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk, anüri).
• Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi.

TELMİDAY PLUS ile aliskiren içeren ilaçların beraber kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:
Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör blokörleri başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleri ile tedavi derhal sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.6).

Karaciğer yetmezliği:
Telmisartan büyük oranda safrada atılır. Bu nedenle, kolestazı, biliyer obstrüktif bozuklukları veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (Bkz. Bölüm 4.3) TELMİDAY PLUS verilmemelidir. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda telmisartan dozu günde 40 mg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda telmisartanın hepatik klerensinin azalmış olabileceği düşünülmelidir.

Ayrıca, TELMİDAY PLUS 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 TELMİDAY PLUS ile klinik deneyim yoktur.

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

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:
TELMİDAY PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Yeni böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda TELMİDAY PLUS uygulaması ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda TELMİDAY PLUS 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.
Telmisartan, kandan hemofiltrasyon ile uzaklaştırılmamaktadır ve diyaliz edilebilir değildir.

Sıvı ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalar
Yoğun diüretik tedavi, diyette tuzun kısıtlanması, diyare veya kusma sonucunda sıvı ve/veya sodyum kaybına uğramış hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi tablolar, özellikle sıvı ve/veya sodyum kaybı, TELMİDAY PLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Hidroklorotiyazid kullanımıyla birlikte, nörolojik semptomların (bulantı, progresif yönelim bozukluğu, apati) eşlik ettiği izole hiponatremi vakaları gözlemlenmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda, hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığına ve böbrek fonskiyonlarının 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 tonusü 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. Bölüm 4.8).

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

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

Metabolik ve endokrin etkiler:
Tiyazid tedavisi 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, TELMİDAY PLUS'ın içerdiği 12,5 mg doz düzeyinde böyle bir etki bildirilmemiş veya bildirilen etkiler minimal düzeyde olmuştur.

Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya frank gut (klinik olarak belirgin gut) hastalığı tetiklenebilir.

Elektrolit dengesinde bozulma:
Diüretik kullanan tüm hastalarda uygun aralıklarla periyodik olarak serumda elektrolit tayini yapılmalıdır.
Hidroklorotiyazid 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 TELMİDAY PLUS hiperkalemiye neden olabilir. Her ne kadar TELMİDAY PLUS 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 TELMİDAY PLUS ile birlikte kullanılırken dikkatli olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Hipokloremik alkaloz:
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).

Etnik farklılıklar:
Diğer tüm anjiyotensin II reseptör blokörleri 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.

İskemik kalp hastalığı:
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. 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 (Bkz. Bölüm 4.8). 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 Toksisitesi
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, TELMİDAY PLUS uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

Bağırsak anjiyoödemi
Anjiyotensin II reseptörü blokörleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü bloköri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, TELMİDAY PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

TELMİDAY PLUS her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında ''sodyum içermez''.

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, TELMİDAY PLUS dahil anjiyotensin II reseptör blokörleri ile de bildirilmiştir. TELMİDAY PLUS 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).

İyotlu kontrast ürünleri
Diüretiklerin yol açtığı dehidrasyon durumunda, özellikle yüksek dozlarda iyotlu kontrast ürünlerinin kullanımı sırasında akut fonksiyonel böbrek yetmezliğine yönelik artan bir risk söz konusudur. İyotlu ürün uygulanmadan önce rehidrasyon gereklidir.

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 TELMİDAY PLUS 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: tiyoridazin, 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 glikozidler:
Tiyazidlerle ortaya çıkan hipokalemi veya hipomagnezemi dijital glikozitleri 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.

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. Bölüm 4.4).
Metformin:
Metformin dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü, muhtemel bir fonksiyonel renal yetmezliğe bağlı laktik asidoz riski ile hidroklorotiyazid ilişkili bulunmuştur.

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

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):
Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar (antiinflamatuvar dozlardaki asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve nonselektif NSAİİ) tiyazid diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkileri ile anjiyotensin II reseptör blokörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Renal fonksiyonları risk altında olan bazı hastalarda (örneğin, dehidrate hastalar veya renal fonksiyonları bozulmuş yaşlı hastalarda) anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 ramiprilatın eğri altında kalan alan (EAA_{0-24}) ve maksimum plazma konsantrasyonu (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, sülfinpirazon ve allopurinol):
Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeyini yükseltebilir, bu nedenle ürikozürik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid veya sülfinpirazon dozlarının arttırılması 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.

Antikolinerjik ilaçlar:
Atropin, biperiden gibi antikolinerjik 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 blokörlerinin kullanımı, gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Anjiyotensin II reseptör blokörleri ile tedaviye devam etmek mutlaka gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif bir antihipertansif ilaç tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi
TELMİDAY PLUS'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 blokörleri ile kontrollü epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, benzer riskler bu sınıf ilaçların tümü için söz konusu olabilir. Anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun ise, alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanılmasının, insanlarda fötotoksisiteye (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gerilik) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren anjiyotensin II reseptör blokörlerine maruz kalınması halinde, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör bloköri 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, föto-plasental geçişi bozabilir ve fötal 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 kullanılamadığı nadir durumlar dışında, gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

TELMİDAY PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Emzirme sırasında TELMİDAY PLUS kullanımı ile ilgili bir veri olmadığı için bu dönemde TELMİDAY PLUS 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 diüreze neden olarak süt oluşumunu inhibe edebilir. Emzirme döneminde TELMİDAY PLUS kullanımı önerilmez. Eğer kullanılacaksa doz, mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
İnsanlarda fertilite üzerinde sabit doz kombinasyonu veya ayrı ayrı bileşenlerle çalışmalar yapılmamıştır. Preklinik çalışmalarda telmisartan ve hidroklorotiyazidin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TELMİDAY PLUS, araba ve makine kullanma yeteneği üzerine etki edebilir. Telmisartan/hidroklorotiyazid gibi antihipertansif tedavi kullanımı sırasında bazen baş dönmesi, senkop veya vertigo ortaya çıkabilir.
Hastalar, bu advers olayları yaşadığı takdirde, araç veya makine kullanımı gibi potansiyel tehlike teşkil eden işlerden kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:
En sık bildirilen yan etki baş dönmesidir. Seyrek olarak ciddi anjiyoödem oluşabilir (>1/10000 ila <1/1000).

Telmisartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu (835) ya da tek başına telmisartan (636) alan 1471 hastayı kapsayan randomize, kontrollü araştırmalarda, Telmisartan-hidroklorotiyazid 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, TELMİDAY PLUS tedavisi sırasında da görülebilir.
Daha önce ayrı ayrı bileşenlerin biriyle bildirilen advers reaksiyonlar, Telmisartan-hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenmemiş olsa da bu ürünle yaşanan potansiyel advers reaksiyonlar olabilir.

Advers etkilerin sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda advers etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sıralanmıştır.

Tablo 1: Plasebo kontrollü çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonların (MedDRA) tablolu listesi

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Advers Reaksiyonlar**	**Sıklık**		
		Telmisartan / Hidroklorotiyazid	**Telmisartan[a]**	**Hidroklorotiyazid**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Fatal sonuçlar dahil sepsis		Seyrek[2]	
	Bronşit	Seyrek		
	Farenjit	Seyrek		
	Sinüzit	Seyrek		
	Üst solunum yolu enfeksiyonu		Yaygın olmayan	
	Üriner sistem enfeksiyonu		Yaygın olmayan	
	Sistit		Yaygın olmayan	
İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş neoplazmlar (kist ve polip dahil)	Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)			Bilinmiyor[2]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi		Yaygın olmayan	
	Eozinofili		Seyrek	
	Trombositopeni		Seyrek	Seyrek
	Trombositopenik purpura			Seyrek
	Aplastik anemi			Bilinmiyor
	Hemolitik anemi			Çok seyrek
	Kemik iliği yetmezliği			Çok seyrek
	Lökopeni			Çok seyrek
	Agranülositoz			Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyonlar		Seyrek	
	Hipersensitivite		Seyrek	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi	Yaygın olmayan		Çok yaygın
	Hiperürisemi	Seyrek		Yaygın
	Hiponatremi	Seyrek	Seyrek	Yaygın
	Hiperkalemi		Yaygın olmayan	
	Hipoglisemi (diyabetik hastalarda)		Seyrek	
	Hipomagnezemi			Yaygın
	Hiperkalsemi			Seyrek
	Hipokloremik alkaloz			Çok seyrek
	İştah azalması			Yaygın
	Hiperlipidemi			Çok yaygın
	Hiperglisemi			Seyrek
	Diabetes mellitusun yetersiz kontrolu			Seyrek

Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Depresyon	Seyrek	Yaygın olmayan	Seyrek
	İnsomnia	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Uyku bozuklukları	Seyrek		Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın		Seyrek
	Senkop	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Parestezi	Yaygın olmayan		
	Somnolans		Seyrek	
	Baş ağrısı			Seyrek
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları	Seyrek	Seyrek	Seyrek
	Bulanık görme	Seyrek		
	Akut açı kapanması glokomu			Bilinmiyor
	Koroidal efüzyon			Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Aritmiler	Yaygın olmayan		Seyrek
	Bradikardi		Yaygın olmayan	
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
	Nekrotizan vaskülit			Çok seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Respiratuvar distres	Seyrek		Çok seyrek
	Pnömoni	Seyrek		Çok seyrek
	Pulmoner ödem	Seyrek		Çok seyrek
	Öksürük		Yaygın olmayan	
	İnterstisyel akciğer hastalığı		Çok seyrek[1,2]	
	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (Bkz. Bölüm 4.4)			Çok seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Flatulens	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Abdominal ağrı	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Konstipasyon	Seyrek		Seyrek
	Dispepsi	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Kusma	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın
	Gastrit	Seyrek		
	Abdominal rahatsızlık		Seyrek	Seyrek
	Bulantı			Yaygın
	Pankreatit			Çok seyrek

Hepato-bilier hastalıklar	Hepatik fonksiyonlarda anormallik/karaciğer bozukluğu	Seyrek[2]	Seyrek[2]	
	Sarılık			Seyrek
	Kolestaz			Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Anjiyoödem (fatal sonuçlar dahil)	Seyrek	Seyrek	
	Eritem	Seyrek	Seyrek	
	Pruritis	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Döküntü	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın
	Hiperhidroz	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Ürtiker	Seyrek	Seyrek	Yaygın
	Egzema		Seyrek	
	İlaç erupsiyonu		Seyrek	
	Toksik deri erupsiyonu		Seyrek	
	Lupus benzeri sendrom			Çok seyrek
	Fotosensitivite reaksiyonları			Seyrek
	Toksik epidermal nekroliz			Çok seyrek
	Eritema multiform			Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Kas spazmları (bacaklarda kramp)	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Miyalji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Artralji	Seyrek	Seyrek	
	Ekstremitede ağrı (bacak ağrısı)	Seyrek	Seyrek	
	Tendon ağrısı (tendinit benzeri semptomlar)		Seyrek	
	Sistemik lupus eritematozus	Seyrek[1]		Çok seyrek
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Renal bozukluk		Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Akut renal yetmezlik		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Glikozüri			Seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	İnfluenza benzeri hastalık	Seyrek	Seyrek	
	Ağrı	Seyrek		
	Asteni (zayıflık)		Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Pireksi			Bilinmiyor

Araştırmalar	Kan ürik asit düzeyinde yükselme	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Kan kreatinin düzeyinde yükselme	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Kan kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme	Seyrek	Seyrek	
	Karaciğer enzimlerinde yükselme	Seyrek	Seyrek	
	Hemoglobin düzeyinde azalma		Seyrek	

[1] Pazarlama sonrası deneyime göre

[2] Ek bilgiler için aşağıdaki alt bölümlere bakınız

[a] Advers reaksiyonlar plasebo ve telmisartan ile tedavi edilen hastalarda benzer sıklıklarda meydana gelmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda telmisartan ile bildirilen advers reaksiyonların genel insidansı (%41,4) plasebo (%43,9) ile genellikle karşılaştırılabilirdir. Yukarıda listelenen advers reaksiyonlar, hipertansiyon için telmisartan ile tedavi edilen hastalar ya da kardiyovasküler olaylar için yüksek risk altındaki 50 yaş ve üzeri hastalardaki tüm klinik çalışmalardan toplanmıştır.

Seçilen yan etkilerin tanımı

Hepatik fonksiyonlarda anormallik / karaciğer bozukluğu:

Telmisartanla elde edilen pazarlama sonrası deneyimlerde, hepatik 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).

Bağırsak anjiyoödemi:

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanımından sonra bağırsak anjiyoödemi vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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 aşımlarında, aşırı diüreze bağlı olarak, elektrolit deplesyonu (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 hemofiltrasyon ile uzaklaştırılamaz ve diyaliz edilebilir değildir. 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: Renin-anjiyotensin sistemine etkili ilaçlar; anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler) ve diüretikler
ATC kodu: C09DA07

TELMİDAY PLUS, bir anjiyotensin II reseptör bloköri 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 TELMİDAY PLUS, terapötik doz aralığında, kan basıncında etkili ve yumuşak bir düşme sağlar.

Etki mekanizması
Telmisartan oral yolla etkili ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör subtip 1(AT1) bloköridir. 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 diğer 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, tiyazid 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 karşılaştırılabilirdir (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 **E**ndpoint Trial / Tek Başına Telmisartan ve Ramipril Kombinasyonuyla 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, periferal arter hastalığı veya uç organ hasarı (örn: retinopati, sol ventriküler hipertrofi, makroalbüminüri 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 ramiprilile 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, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümle 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, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü, ölümle sonuçlanmayan inme veya konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastanaye 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, ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve ölümle 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.
"Preventation 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 kontrollu çalışma, (ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), bir ADE inhibitörü ile bir anjiyotensin II reseptör blokörinin 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 diabetes 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 diabetes 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 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
TELMİDAY PLUS'ın 18 yaşından küçük hastalarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. TELMİDAY PLUS'ın kullanımı çocuklarda adolesanlarda önerilmemektedir.

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 düzeylerdedir. Eğri altı alandaki (EAA) bu küçük azalmanın terapötik etkide bir azalmaya neden olması beklenmez. Telmisartan tekrarlı uygulamalarda plazmada belirgin bir birikim göstermez.

Hidroklorotiyazid: Oral TELMİDAY PLUS 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 %64 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,8 ±0,3 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), 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) orantısal artıştan büyüktür.
Telmisartan, tekrarlı uygulamada plazmada kayda değer oranda birikmez.
Hidroklorotiyazid lineer farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar:
Telmisartanın farmakokinetiği yaşlılar ve genç hastalar 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:
Diyalize giren böbrek yetmezliği hastalarında daha düşük plazma konsantrasyonları gözlemlenmiştir. Telmisartan böbrek yetmezliği olan gönüllülerde plazma proteinine yüksek oranda bağlanmaktadır ve diyalizle uzaklaştırılamaz. Eliminasyon yarılanma ömrü, böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmemektedir. 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 preklinik 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 blokörleri ile yapılan klinik öncesi çalışmalardan da iyi bilinen toksikolojik bulgular şunlardır; kırmızı hücrelere ilişkin parametrelerde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmalar, böbrek hemodinamiğinde değişmeler (kan üre azotu ve kreatininde yükselme), plazma renin aktivitesinde yükselme, jukstaglomerüler hücrelerde hipertrofi/hiperplazi ve mide mukozasında

hasar. Gastrik lezyonlar, ağızdan serum fizyolojik takviyesi ile ve hayvanların gruplar halinde barındırılması ile önlenebilir/azaltılabilir. Köpeklerde renal tübüler dilatasyon ve atrofi gözlenmiştir. Bu bulguların, telmisartanın farmakolojik aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Telmisartanın erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.
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.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol SD 200
Krospovidon
Povidon
Kolloidal Silikon Dioksit
Sodyum Hidroksit
Kırmızı Demir Oksit (E 172)
Prejelatinize Nişasta
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

TELMİDAY PLUS'ın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında ve kuru ortamda saklanmalıdır.
Rutubetten korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TELMİDAY PLUS 80 mg / 12.5 mg 28, 84, 98 Tablet, Alüminyum / Alüminyum blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

TELMİDAY PLUS 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

01.02.2011 – 229/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.06.2010
Ruhsat yenileme tarihi: 15.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ