

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEVETEN PLUS® 600/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eprosartan600 mg
(735,8 mg eprosartan mesilat halinde)

Hidroklorotiyazid12,5mg

Yardımcı madde(ler):

Sığır kaynaklı laktoz monohidrat 43,3 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Oral kullanım için, krem rengine, bir yüzünde '5147' yazılı, kapsül şeklinde tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon. TEVETEN PLUS®, tek başına eprosartan tedavisi ile kan basıncının yeterli şekilde kontrol edilemediği hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TEVETEN PLUS® tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, her gün sabahları alınan 1 tablettir.

Kan basıncında 8 haftalık stabilizasyon sağlandıktan sonra, eprosartan monoterapiden, sabit kombinasyon tedavisine geçiş düşünülebilir.

Uygulama şekli:

TEVETEN PLUS®, yiyeceklerle veya yalnız alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk) hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. TEVETEN PLUS®, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).



Karaciğer yetmezliği:

Bu hasta grubunda eprosartan mesilat ile elde edilen deneyim günümüzde sınırlı olduğu için, hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TEVETEN PLUS®'ın kullanılması tavsiye edilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda TEVETEN PLUS® kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı ile ilgili güvenliliği ve etkililiği gösterilmediği için, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde TEVETEN PLUS® ile tedavi önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda elde edilen verilerin sınırlı olmasına rağmen, yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Eprosartan, sülfonamid türevli maddeler (hidroklorotiyazid gibi) veya yardımcı maddelerden herhangi birisine (Bölüm 6.1’de listelenmiştir) karşı aşırı duyarlılık,
- Gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Kolestazis ve biliyer obstruktif hastalıklar
- Şiddetli renal yetmezlik (kreatinin klerensi < 30mL/dk)
- Hemodinamik olarak önemli bilateral renovasküler hastalık veya tek çalışan böbreklerde şiddetli stenoz.
- Tedaviye dirençli hipokalemi ya da hiperkalsemi
- Refrakter hiponatremi
- Semptomatik hiperürisemi/gut
- TEVETEN PLUS® ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Melanom dışı cilt kanseri**

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

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



Hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, sülfonamid türevli maddelere aşırı duyarlılık dahil olmak üzere alerji öyküsü olan hastalarda daha olasıdır.

- *Böbrek yetmezliği riski olan hastalar*

Böbrek işlevleri renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin devamlı, doğal aktivitesine bağlı bazı hastalarda (örneğin: Şiddetli kardiyak yetmezliği olan hastalarda [NYHA-sınıflandırması: Sınıf IV], bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekli olup renal arter stenozu olan hastalar) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile tedavi sırasında oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği geliştirme riski bulunmaktadır. Bu olaylar eş zamanlı diüretik kullanan hastalarda daha sık görülür. Bu grup hastada, eprosartan gibi anjiyotensin II reseptör blokörleri ile böbrek fonksiyonlarının bozulması açısından benzer risk olduğunu belirlemek için yeterli deneyim bulunmamaktadır. Bu hastalarda, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski yüksek olduğu için, böbrek fonksiyonu yakın şekilde izlenmelidir.

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 görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

- *Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu*

Böbrek yetmezliği olan hastalarda eprosartan + hidroklorotiyazid kullanılacağı zaman böbrek işlevleri, serum potasyumu ve ürik asit, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında böbrek işlevlerinin kötüleştiği gözlenirse eprosartan + hidroklorotiyazid ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3). Renal yetersizliği olan hastalarda hidroklorotiyazide bağlı azotemi oluşabilir. Böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastaların TEVETEN PLUS® kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

- *Karaciğer yetmezliği*

Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki deneyim sınırlı olduğu için, bu hasta grubunda eprosartan kullanırken dikkatli olunmalıdır. Hidroklorotiyazid, intrahepatik kolestaza neden olabileceği için hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sıvı ve elektrolit dengesindeki değişimler, hepatik komayı hızlandırabilir.

- *Metabolik ve Endokrin etkiler*

Hidroklorotiyazid glikoz toleransını bozabilir ve bu durum antidiyabetik ilaç alımında doz ayarlamasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.5). Eprosartan + hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında gizli diyabet açık hale gelebilir. Eprosartan + hidroklorotiyazidin içerdiği 12,5 mg hidroklorotiyazid dozunda sadece hafif metabolik ve endokrin istenmeyen etkiler gözlenmiştir (serum kolesterol ve trigliseridlerde artış).

- *Elektrolit dengesizliği*



Hidroklorotiyazid sıvı veya elektrolit denge bozukluğuna yol açabilir (hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi, hipomagnezemi ve hipokloremik alkaloz). Diüretik tedavi alan her hastada olduğu gibi serum elektrolit düzeylerinin periyodik olarak tetkik edilmesi gerekir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum düzeyini artırabilen (örn. trimetoprim içeren ilaçlar) diğer tıbbi ürünler, serum potasyumunda artışa neden olabilir, eprosartan ile birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

- *Koroidal efüzyon, Akut Miyopi ve Sekonder Kapalı Açılı Glokom*
Bir sulfonamid olan hidroklorotiyazid idiosenkrazik bir reaksiyona neden olabilir ve görme alanı kusurunun eşik ettiği koroidal efüzyon, akut geçici miyopi ve akut kapalı açılı glokom ile sonuçlanabilir. Semptomlar genellikle ilaca başladıktan saatler-haftalar sonra ortaya çıkan görme keskinliğinde akut olarak başlayan azalma veya oküler ağrıyı içerir. Tedavi edilmeyen akut kapalı açılı glokom kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi, hidroklorotiyazidin mümkün olan en kısa sürede kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol edilemezse, hızla tıbbi veya cerrahi tedavi düşünülmesi gerekebilir. Akut kapalı açılı glokom gelişmesi açısından risk faktörleri sulfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü içerebilir.
- *Hipotansiyon*
Semptomatik hipotansiyon şiddetli tuz veya sıvı kaybı olan hastalarda (örneğin, yüksek dozlu diüretik tedavi, tuzu kısıtlayıcı diyet, diyare veya kusma sonrası) oluşabilir. Eprosartan + hidroklorotiyazid ile tedaviye başlamadan önce tuz ve/veya sıvı kaybının düzeltilmesi gerekmektedir.
- *Aort ve Mitral Kapak Stenoza, Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopati*
Bütün vazodilatörlerde olduğu gibi aort veya mitral kapak stenoza veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda eprosartan+hidroklorotiyazid dikkatli kullanılmalıdır.
- *Primer Hiperaldosteronizm*
Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin inhibisyonu yoluyla etki eden antihipertansiflere yeterli şekilde tepki vermediği için, eprosartan+hidroklorotiyazid tedavisi önerilmemektedir.
- *Koroner Kalp Hastalığı*
Koroner kalp hastalığı olan hastalarla ilgili deneyim kısıtlıdır.
- *Gebelik*
Anjiyotensin II reseptör blokörlerine gebelikte başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör blokörleri ile tedavinin mutlaka gerekli olduğu düşünülmeyen sürece gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından belirlenmiş bir güvenlik profili olan alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, anjiyotensin II reseptör blokörleri ile tedavi hemen kesilmelidir ve uygunsa alternatif bir tedavi başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).
- *Akut Solunum Toksisitesi*
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çok seyrek şiddetli akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Akciğer ödemi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar ila saatler içinde gelişir.



Başlangıçta, semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. Eğer ARDS teşhisi şüphesi varsa, Teveten Plus HCT 600 mg/12,5 mg kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben ARDS yaşayan hastalarda hidroklorotiyazid tedavisi uygulanmamalıdır.

- *Diğer uyarı ve önlemler*
Tiyazid diüretiklerinin, sistemik lupus eritematozusu alevlendirdiği veya aktive ettiği bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid, doping testlerinde pozitif sonuç verebilir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glikoz- galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eprosartan ve hidroklorotiyazid'in her ikisi için potansiyel etkileşimler

Birlikte alınması tavsiye edilmeyenler

Lityum:

Lityumun, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve nadiren anjiyotensin II reseptör blokörleri ile birlikte uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında reversibl artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal klerensini düşürebilir ve dolayısıyla lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle, TEVETEN PLUS® ve lityumun birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Kombinasyon tedavinin gerekli olması halinde, serum lityum seviyeleri dikkatle izlenmelidir.

Birlikte alındığında dikkatli olunması gerekenler

Baklofen:

Antihipertansif etki güçlenebilir.

Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar:

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi anjiyotensin II reseptör blokörlerinin NSAID'ler ile birlikte kullanılması, özellikle böbrek fonksiyonu daha önceden kötü olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi riskinin artmasına (olası akut böbrek yetmezliği ve serum potasyum düzeyinde artış dahil) yol açabilir.

Bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır ve eş zamanlı tedavi başladıktan sonra böbrek fonksiyonunun takibine ve daha sonra periyodik olarak kontrol edilmesine dikkat edilmelidir. Losartan ile NSAID indometasinin eşzamanlı kullanımı, anjiyotensin II reseptör blokörünün etkililiğinde azalmaya neden olmuştur, sınıf etkisi göz ardı edilemez.

Birlikte alındığında değerlendirilmesi gerekenler

Amifostin:

Antihipertansif etki güçlenebilir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Eprosartan + hidroklorotiyazidin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer kan basıncını düşüren ilaçlarla beraber kullanımı ile artabilir.

Alkol, barbitüratlar, narkotikler veya antidepresanlar:



Ortostatik hipotansiyon artabilir.

Eprosartan için potansiyel etkileşimler

Birlikte alınması tavsiye edilmeyenler

Potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanılması ile elde edilen deneyime dayanılarak, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri veya serum potasyum seviyelerini artırabilen diğer tıbbi ürünler (örn. heparin, trimetoprim içeren ilaçlar, ADE inhibitörleri) ile birlikte kullanım, serum potasyum seviyelerinde artışa neden olabilir. Potasyum seviyelerini etkileyen bir tıbbi ürünün TEVETEN PLUS® ile kombinasyon olarak reçete edilmesi halinde potasyum plazma seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Hidroklorotiyazid için potansiyel etkileşimler

Birlikte alınması tavsiye edilmeyenler

Potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler:

Diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum veya salisilik asit türevleri gibi potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile birlikte alındığında hidroklorotiyazidin potasyum tüketme etkisi artabilir. Bu nedenle bu şekilde birlikte kullanım tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte alındığında dikkatli olunması gerekenler

Kalsiyum tuzları ve D vitamini:

Tiyazid diüretikleri, atılımının azalmasından dolayı serum kalsiyum seviyelerinde artışa neden olabilir. Kalsiyum katkılarının ya da serum kalsiyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünlerin (örn. D vitamini terapisi) kullanılması gerektiğinde, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Kolestiramin ya da kolestipol gibi anyon değiştirici reçineler, hidroklorotiyazidin absorpsiyonunu azaltır. Ancak, hidroklorotiyazidin reçine alımından en az 4 saat önce ya da 4-6 saat sonra alımıyla, etkileşim en aza indirebilir.

Digitalis glikozidleri:

Tiyazid kaynaklı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitalis kaynaklı kardiyak aritminin başlamasını tetikleyebilir.

Serum potasyum bozukluğundan etkilenen tıbbi ürünler:

TEVETEN PLUS®'ın serum potasyum bozukluğundan etkilenen tıbbi ürünler (örn. digitalis glikozidleri ve antiaritmikler) ile birlikte ve hipokaleminin torsades de pointes (ventriküler taşikardi) için predispozan bir faktör olduğu torsades de pointesi (ventriküler taşikardi) indükleyen aşağıdaki tıbbi ürünler (bazı antiaritmikler dahil) ile birlikte uygulanması halinde serum potasyumu ve EKG' nın düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)



- Bazı antipsikotikler (örn. tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sultoprid, amisülprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Non-depolarizan iskelet-kas gevşeticileri (örn. tubokurarin):

Hidroklorotiyazid, non-depolarizan iskelet-kas gevşeticilerinin etkisini artırabilir.

Antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden):

Gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızının azalması ile tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımı artabilir.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid ile tedavi glikoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metformin:

Hidroklorotiyazid ile ilişkili olası fonksiyonel böbrek yetmezliğinin indüklediği laktik asidoz riskinden dolayı metformin dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörler ve diazoksit:

Tiyazidler, beta blokörler ve diazoksitin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin):

Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfipirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid, serum ürik asit seviyesini artırabileceği için ürikozürik tıbbi ürünlerin dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid veya sülfipirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid ile birlikte kullanılması, allopurinole karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansında artışa neden olabilir.

Amantadin:

Tiyazidler, amantadinin neden olduğu advers etkilerin riskinde artışa neden olabilir.

Sitotoksik ajanlar (örn. siklofosfamid, metotreksat):

Tiyazidler, sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerden atılımını azaltabilir ve bu ajanların miyelo-supresif etkilerini artırabilir.

Tetrasiklinler:

Tetrasiklinler ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, tetrasiklin kaynaklı üre artışı riskini artırabilir. Bu etkileşim, doksisiklin için muhtemelen geçerli değildir.

Serum sodyum seviyesini azaltan tıbbi ürünler:

Hidroklorotiyazidin hiponatremik etkisi; antidepresan, antipsikotik, antiepileptik gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında artabilir. Bu ilaçların uzun dönem kullanımında dikkatli olunması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D



Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon):

Anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisinin mutlaka gerekli olduğu durumlar dışında hamile kalmayı planlayan hastalar hamilelikte bilinen güvenlik profili olan diğer alternatif antihipertansif tedavilere geçmelidirler. Bu ilacı kullanan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması önerilmektedir. Doğum kontrol yöntemleri ve TEVETEN PLUS® arasında etkileşim çalışması mevcut değildir.

Gebelik dönemi:*Anjiyotensin II Reseptör Blokörü:*

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin hamileliğin tüm trimesterlerinde kullanılması kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). TEVETEN PLUS® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamileliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenite riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesinleşmiş değildir. Ancak riskteki küçük artış dışlanamaz. Anjiyotensin II reseptör blokörlerindeki risk için kontrollü epidemiyolojik veri bulunmasa da benzer risk bu ilaç grubu için de geçerli olabilir. Anjiyotensin II reseptör blokör tedavisinin zorunlu olmadığı durumlarda, gebelik planlayan hastalar için, bilinen bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Hamilelik tespit edildiğinde Anjiyotensin II reseptör blokörü ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsuz alternatif tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterlerde anjiyotensin II reseptör blokör tedavisine maruziyetin insanda fetal toksisite (renal işlevlerde azalma, oligohidroamniyoz, kafatası kemikleşme retardasyonu) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Hamileliğin 2. trimesterinden itibaren Anjiyotensin II reseptör blokörüne maruziyette böbrek işlevlerinin ve kafatasının ultrason tetkiki önerilmektedir. Anneleri Anjiyotensin II reseptör blokörü almış olan bebekler hipotansiyon için yakın takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid:

Hamilelikte, özellikle 1. trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı deneyimi sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yeterli değildir. Hidroklorotiyazid plasentadan geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması göz önüne alındığında 2. ve 3. trimesterlerde kullanımı fetoplasental perfüzyonu bozabilir ve sarılık, elektrolit denge bozukluklarına ve trombositopeni gibi neonatal ve fetal etkilere neden olabilir. Hidroklorotiyazid, plazma hacim azalması ve plasental hipoperfüzyon riskinden dolayı gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya pre-eklampsı tedavisinde, bu hastalıkların seyrinde hiç bir yarar sağlamayacağı için kullanılmamalıdır. Hidroklorotiyazid, hamile kadınlarda başka tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar dışında esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:*Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri (ARB'ler):*

Emzirme döneminde TEVETEN PLUS® kullanımına yönelik bilgi olmadığı için, TEVETEN PLUS® önerilmemektedir ve özellikle yenidoğan veya prematüre bebek emzirirken, daha iyi belirlenmiş güvenlik profili olan alternatif tedaviler tercih edilir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid insan sütüne az miktarda geçer. Yoğun diürece neden olan yüksek dozlardaki tiazidler süt üretimini baskılayabilir. Emzirme esnasında TEVETEN PLUS® kullanılması önerilmez. Emzirme esnasında TEVETEN PLUS® kullanılacaksa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.



Üreme yeteneği /Fertilite:

Fertilite üzerine klinik veri mevcut değildir.

Eprosartan üzerine klinik olmayan veriler, erkek ve dişi fertiliteye herhangi bir etkisi olduğunu göstermemektedir. Hidroklorotiyazidin fertiliteye olası etkileri üzerine klinik öncesi bilgi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEVETEN PLUS®'ın araç ve makine kullanma üzerine etkisi incelenmemiştir ancak farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında TEVETEN PLUS®'ın araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyeceği düşünülmemektedir. Bununla birlikte hipertansiyon tedavisi sırasında araç ve makine kullanırken bazen sersemlik veya yorgunluk oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Eprosartan + hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalarda en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler, hastaların yaklaşık %11 ve %8'inde (plasebo ile %14 ve %8) görülen baş ağrısı ve spesifik olmayan gastrointestinal şikayetlerdir.

Advers etkilerin özeti

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ortaya çıkan veya bilimsel literatürde bildirilen advers etkiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Her bir sıklık kategorisi altında, advers etkiler, eprosartan, eprosartan + hidroklorotiyazid kombinasyonu ve tek başına hidroklorotiyazid tedavisinden elde edilen verilere dayanılarak listelenmiştir (tablo dip notlarına bakınız).

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Plasebo Kontrollü Çalışmalarda ve Bilimsel Literatürde Bildirilen Advers Etkiler (MedDRA sistem organ sınıfına göre):

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

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

*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)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Çok seyrek: Hemolitik anemi*

Bilinmiyor: Agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, hiperürisemi, gut, hiperkolesterolemi



Bilinmiyor: Hiperkalsemi, hipomagnezemi, hipertrigliseridemi, anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, anksiyete, insomnia, sinirlilik, libido bozuklukları

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı**

Yaygın: Baş dönmesi, parestezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Akut miyopi ve sekonder kapalı açılı glokom*, koroidal efüzyon***

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo**

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon (örn. ortostatik)

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Rinit

Seyrek: Pulmoner ödem*, pnömoni*

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Spesifik olmayan gastrointestinal şikayetler (örn., bulantı, diyare, kusma)

Yaygın olmayan: Kabızlık**

Seyrek: Pankreatit*

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alerjik deri reaksiyonları (örn., döküntü, kaşıntı)

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroz, fotosensitivite, kutanöz lupus eritematozus

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmları**

Bilinmiyor: Sistemik lupus eritematozus, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek yetmezliği/ riskli hastalarda renal işlevlerde bozulma (örn. renal arter stenozu)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Cinsel işlev bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Pireksi



- * Hidroklorotiyazid ile ilgili bilimsel literatürden elde edilen verilere dayanan sıklık
- ** Plasebo'dan daha yüksek sıklıkta görülmemiştir.
- *** Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin kullanımından sonra görme alanı kusurunun eşlik ettiği koroidal efüzyon vakaları bildirilmiştir.
- **** bkz. Bölüm 4.4.

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'ne (TÜFAM) 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

İnsanda aşırı doz ile ilgili veriler kısıtlıdır. 12000 mg'a kadar eprosartan dozlarının alındığı pazarlama sonrası deneyimler bireysel olarak bildirilmiştir. Hastaların çoğunun semptom bildirmemesine rağmen, bir hastada, 12000 mg eprosartan aldıktan sonra dolaşım kollapsı ortaya çıktığı görülmüştür. Hasta tamamen iyileşmiştir. Eprosartan+hidroklorotiyazid için maksimum alınan doz 3600 mg eprosartan/75 mg hidroklorotiyazid olmuştur. Bu doz bir intihar girişimi vakasında bildirilmiştir.

Doz aşımının en olası belirtisi hipotansiyondur.

Diğer semptomlar dehidrasyon ve elektrolit kaybına (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) bağlı olabilir ve büyük olasılıkla bulantı ve somnolans şeklinde görülebilir. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Eprosartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile atılma derecesi ise belirlenmemiştir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Anjiotensin II reseptör blokerleri ve diüretikler

ATC Kodu: C09DA02

Eprosartan:

Eprosartan, AT₁ reseptörlerine selektif olarak bağlanan, non-peptid, oral olarak aktif, non-bifenil ve non-tetrazol bir anjiotensin II reseptör blokörüdür.

Anjiotensin II, hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin primer aktif hormonudur ve etkili bir vazokonstriktördür.

Eprosartan anjiotensin II'nin kan basıncı, renal kan akımı ve aldosteron salgılanması üzerindeki etkilerini antagonize eder. Kan basıncı kontrolü 24 saat süreyle ilk doza bağlı postural hipotansiyon veya refleks taşikardi oluşmaksızın sağlanmıştır. Eprosartan ile tedavinin kesilmesi, kan basıncında hızlı rebound artışa neden olmamaktadır.

Eprosartan renal otoregülasyon mekanizmalarını etkilemez. Sağlıklı erişkin erkeklerde eprosartanın, ortalama efektif renal plazma akımını artırdığı gösterilmiştir.

Eprosartan, öksürük gibi bradikinine (ADE tarafından ortama salınan) bağlı olan etkileri artırmaz.



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-inhibitorünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör 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) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. 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 ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid yerleşmiş bir tiyazid grubu diüretiktir. Tiyazidler elektrolit reabsorbsiyonunun renal tübüler mekanizmasını, sıvı, sodyum ve klorür atılımını artırarak etkilerler. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi ile plazma hacmi azalır, plazma renin aktivitesi ve aldosteron salgısı artar. Bunun sonucu, üriner potasyum ve bikarbonat kaybı artar, serum potasyumunda azalma oluşur. Hidroklorotiyazidin antihipertansif etkisi, diüretik ve direkt vasküler aktivite (vasküler rezistans azalması) mekanizmasının kombinasyonuna dayanmaktadır.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranı (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~ 25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~ 100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

TEVETEN PLUS®:

Esansiyel hipertansiyonu olan 473 hasta ile yapılan 8 haftalık plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 600 mg eprosartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonunun, iyi tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir. Plasebo yanıtının yüksek olmasına rağmen (tek başına eprosartan ve plasebo karşılaştırması için $p=0,08$) TEVETEN PLUS® sistolik ve diastolik kan basıncını klinik olarak anlamlı derecede düşürmüştür ve her iki tek tek bileşen ve plaseboya karşı istatistiksel olarak



anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Tolerabilite, eprosartan/ hidroklorotiyazid 600 mg/12,5 mg, eprosartan ve plasebo için aynı olmuştur.

Bir diğer klinik çalışmada, tek başına 600 mg eprosartan ile 3 haftada yeterli şekilde tedavi edilmeyen ve diastolik kan basıncı 98 –114 mmHg arasında olan hastalara, 8 hafta boyunca 600 mg eprosartan/ 12,5 mg hidroklorotiyazid veya tek başına 600 mg eprosartan verilmiştir. Bu kombinasyon, eprosartan monoterapiye yeterli şekilde cevap vermeyen hastalarda sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel ve klinik olarak ilgili ilave bir azalma sağlamıştır. Tolerabilite, hem kombinasyon tedavisi hem de monoterapi için eşit derecede tatmin edici olmuştur.

80 yaşın üzerindeki hastalar için yalnızca sınırlı veriler mevcuttur.

Eprosartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun morbidite ve mortaliteye olan etkisi incelenmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, hidroklorotiyazid ile yapılan uzun süreli tedavinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Eprosartan

Eprosartanın farmakokinetiği erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermemektedir.

Eprosartanın, insan sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E ve 3A' yı inhibe etmediği *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben eprosartanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %13'dür. Eprosartan, aç olarak alınmasından sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1- 2 saatte ulaşır. Eprosartan kronik kullanımda küçük oranda birikir (%14). Eprosartanın gıda ile birlikte alınması emilimi geciktirir, fakat biyoyararlanımda azalmaya neden olmaz.

100 ile 800 mg doz aralığında, eprosartana maruz kalımda doz orantılı artıştan biraz daha az bir artış bulunmaktadır. Bu durum, muhtemelen ilacın fizikokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Dağılım:

Eprosartanın plazma proteinlerine bağlanma oranı %98'dir. Bu oran cinsiyet, yaş, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliğinden etkilenmemektedir. Plazma proteinlerine bağlanma, ağır böbrek yetmezliği olan az sayıda hastada azalmaktadır.

Eprosartanın dağılım hacmi yaklaşık 13 litredir. Total plazma klerensi ise yaklaşık 130ml/dakikadır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Eprosartanın terminal eliminasyon yarılanma ömrü tipik olarak 5-9 saat arasındadır. [¹⁴C] eprosartanın oral uygulamasını takiben radyoaktivitenin yaklaşık %90'ı feçesten geri alınmıştır. Yaklaşık %7'si idrarla itrah edilen ilacın %80'i eprosartandır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.



Hidroklorotiyazid

Emilim:

Hidroklorotiyazidin, oral uygulamayı takiben emilimi rölatif olarak hızlıdır.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid plasenta engelini geçer, ancak kan-beyin engelini açmaz ve anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid metabolize edilmez.

Eliminasyon:

Böbrekler tarafından hızla elimine edilir. Oral olarak alınan dozun en az %61'i 24 saat içinde de i meden atılır. Açlık durumunda verildiğinde, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 5-15 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

TEVETEN PLUS®

Hidroklorotiyazid ve eprosartanın birlikte uygulanması iki etkin maddenin de farmakokinetiği üzerinde anlamlı klinik etki göstermez.

Eprosartan ve hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı besinlerden etkilenmez, ancak emilim gecikir. Pik plazma konsantrasyonuna, eprosartan dozu uygulandıktan 4 saat sonra ve hidroklorotiyazid dozu uygulandıktan 3 saat sonra ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik  zellikler

Böbrek yetmezliği:

Normal renal fonksiyonları olan kişilere oranla ortalama EAA ve C_{maks} değerleri orta derecede renal yetersizliği olan (kreatin klerensi 30-59mL/dakika) hastalarda yaklaşık %30, ağır renal yetersizliği olan (kreatin klerensi 5-29 mL/dakika) hastalarda yaklaşık %50 daha fazladır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eprosartanın EAA değerleri (C_{maks} değil) ortalama olarak %40 oranında yükselmiştir, ama bu durum doz ayarlaması yapılmasını gerektirmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda eprosartanın EAA ve C_{maks} değerleri daha yüksektir (ortalama 2 kat), ancak doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3 Klinik  ncesi güvenlilik verileri

Oral uygulamadan sonra eprosartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi, 3 aya kadar süren çalışmalarda fareler ve köpeklerde incelenmiştir. İnsanda terapötik dozların kullanımını dı layacak herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Toksikolojik hedef organ böbrektir. Eprosartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu, böbrek fonksiyonunda de i ikli e (serum üre ve serum kreatinin seviyelerinde artış) neden olmuştur. Ayrıca, fareler ve köpeklerde daha yüksek dozlarda böbreklerde tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon meydana gelmiştir. Bu durum muhtemelen renal hemodinamiklerin de i mesinden



(tübüler hipoksiye neden olan hipotansiyonun bir sonucu olarak renal perfüzyonda azalma ile seyreden tübüler selüler dejenerasyon) kaynaklanmaktadır.

Ayrıca kombinasyon, jukstaglomerüler hücre hiperplazisine, kırmızı kan hücresi parametrelerinde azalmalara ve kalp ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Bu etkilerin, yüksek dozdaki eprosartanın farmakolojik etkilerinden kaynaklandığı görülmektedir. Bu etkiler ayrıca diğer ADE inhibitörleri ile de ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların, terapötik dozlardaki eprosartan/hidroklorotiyazid kombinasyonun insanda kullanımı ile ilişkisi bilinmemektedir.

Hem kombinasyon hem de tek başına eprosartan ve hidroklorotiyazid ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular, ilgili bir genotoksik potansiyeli göstermemiştir.

Eprosartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile herhangi bir karsinojenisite çalışması yapılmamıştır. 2 yıl süre ile sıçanlarda 600 mg/kg/gün ve farelerde 2000 mg/kg/gün doza kadar uygulanan eprosartan ile karsinojenite gözlenmemiştir.

Gebe tavşanlarda, sadece hamileliğin son dönemlerinde 10 mg/kg/gün dozunda uygulanan eprosartanın maternal ve fetal mortaliteye yol açtığı gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid, eprosartanın maternal ve embriyo fetal toksisitesini artırmamıştır. 3/1 mg/kg/gün (eprosartan/hidroklorotiyazid) doza kadar oral yoldan uygulanan eprosartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu maternal veya fetal toksik etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Sığır kaynaklı laktoz monohidrat
Mikrokristalin sellüloz
Prejelatinize nişasta (mısır)
Krospovidon
Magnezyum stearat
Saf su

Film Kaplama

Polivinil alkol
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 3350,
Demir oksit sarı (E172)
Demir oksit siyah (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği



28 film tabletlik PVC/Aclar/Al blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

120/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 14.08.2006

Ruhsat yenileme tarihi :13.09.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

