

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİANSERİL 50 mg/25 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül;

#### Etkin madde:

Triamteren.....50 mg

Hidroklorotiyazid.....25 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus (Pharmatose DCL 21) (sığır sütü kaynaklı).....164 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Mavi renkli (No:2) sert jelatin kapsüller içerisinde sarı renkli, kokusuz, homojen görünümlü toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Arteriyel hipertansiyon
- Kronik kalp yetmezliği
- Kardiyak, hepatik veya renal ödem

TRİANSERİL yetişkinlerde kullanılır.

Sabit hidroklorotiyazid ve triamteren kombinasyonu, hipokalemiden mutlak suretle kaçınılması gereken hastalar (örn. diüretik kaynaklı hipokalemi, kardiyak aritmi öyküsü, digitalis tedavisi, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar) dışında başlangıç tedavisi olarak uygun değildir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

##### Hipertansiyon

Tedavinin başlangıcında, sabah ve gerekirse öğle yemeği ile birlikte 1 kapsül alınız. Uzun süreli tedavi için genellikle günde 1 kapsül (sabah) yeterlidir.

##### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri ile ek tedavi:

TRİANSERİL, kan basıncında aşırı bir düşüşü önlemek için ACE inhibitörleri ile tedaviden 3 gün önce kesilmeli veya doz önemli ölçüde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### Ödem

Tedavinin başlangıcında, diürez başlayana kadar sabahları ve öğle yemeği ile birlikte 1-2 kapsül alınmalıdır. Uzun süreli tedavi için dozaj, atılım derecesine bağlıdır.

İdame dozu olarak gün aşırı 2 kapsül yeterli olacaktır. Bu doz günde 2 kapsüle kadar artırılabilir (sabah 1 ve öğlen 1 kapsül).

### Kalp yetmezliği

Dozaj, muayene bulgularına bağlı olarak değiştirilmelidir. Düzenli kilo takibi ve hedef kilo belirleme dozajın belirlenmesinde önemli bir oynar. Dengeli bir hidrasyon seviyesine ulaşmak için günde 1 kapsül veya 2 kapsül kullanımı yeterli olmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

Oral alınır. Kapsüller yemeklerden hemen sonra bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Günlük bir kapsül reçete edilirse doz sabah alınmalıdır. Günde iki kez 1-2 kapsül reçete edilirse, doz sabah ve öğle vakti alınmalıdır.

Kullanma süresi olarak herhangi bir zaman sınırlaması yoktur.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralığı uzatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kreatinin klirensi 50 mL/dk'dan az ise TRIANSERİL kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Tiyazid içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, TRIANSERİL de karaciğer yetmezliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Bu popülasyonda ideal doz ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. İlerleyen hepatik disfonksiyonda ve hepatik ensefalopatide kullanılmamalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TRİANSERİL'in çocuklarda ve adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu nedenle TRİANSERİL'in çocuklarda ve adölesanlarda kullanılması önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

TRİANSERİL yaşlı hastalar tarafından iyi tolere edilemeyebilir. Bu nedenle tolere edemeyen yaşlı hastalarda TRİANSERİL tedavisinin değiştirilmesi düşünülebilir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Triamterene, hidroklorotiyazide ve diğer tiyazidlere ve sülfonamid türevlerine (olası çapraz reaksiyonlara dikkat edilmelidir) veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda (bkz. Bölüm 6.1),

- Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın altında; serum kreatinin yaklaşık 1,8 mg/dL ve üzeri),
- Oligüri, anüri,
- Glomerülonefrit,
- Böbrek taşı olması durumunda (ayrıca anamnestik)
- Hiper veya hipokalemi, hiperkalsemi veya şiddetli hiponatremi gibi elektrolit metabolizması bozukluklarında,
- Diğer potasyum tutucu diüretiklerin (örn. spriolakton, amilorid) eş zamanlı kullanılması veya eş zamanlı potasyum alımında,
- Hipovolemi,
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu (praecoma ve coma hepaticum),
- Hamilelik,
- Emzirme,
- Hepatik ensefalopatide,
- Diyabetik ketoasidozda,
- Addison hastalığı olanlarda kontrendikedir.
- TRIANSERİL, formülasyonunda triamteren içeren başka ilaçlarla, potasyum desteği ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri dahil olmak üzere, potasyum tuzu içeren ilaçlar ile birlikte kullanılmalıdır. Ağır hipokalemi durumu dışında TRIANSERİL ile birlikte ayrıca potasyum kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki durumlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

- Yüksek tansiyon
- Koroner veya serebral skleroz
- Böbrek fonksiyon bozukluğu:  
Serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dL veya 130 mikromol/L'nin üzerinde olması durumunda hiperkalemi oluşumuna daha fazla dikkat edilmelidir (gerekirse EKG kontrolü). Gerekirse doz azaltılmalı veya ilaç bırakılmalıdır.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu:  
Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda, elektrolit veya sıvı dengesindeki hafif değişiklikler hepatik komaya yol açabilir.
- Hiperürisemi veya gut:  
Gizli veya açık hiperürisemi, uzun süreli tedavi ile daha da kötüleşebilir.
- Diabetes mellitus:  
Gizli veya açık diyabet, uzun süreli tedavi ile daha da kötüleşebilir.
- Yaşlı hastalar ve idrar hacmi düşük olan hastalar:  
Hiperkalemi riskinde artış.
- Lupus eritematozus (ayrıca anamnestik)
- Pankreatit
- Folik asit eksikliği şüphesi (örn. karaciğer sirozu veya kronik alkol kullanımı):

Folik asit eksikliğinden şüphelenilen hastalarda (karaciğer sirozu, kronik alkol kullanımı), TRIANSERİL bu koşullar altında megaloblastik anemi gelişimini teşvik edebileceğinden, kan sayımındaki değişikliklere dikkat edilmelidir. Bu nedenle, tedaviden önce ve tedavi sırasında tam kan sayımı kontrol edilmelidir. Gerekirse tedaviye folinik asit (örn. kalsiyum folinat formunda) ile devam edilebilir.

- ACE inhibitörleri ile ek tedavi (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5):  
Bir ACE inhibitörü ile kombinasyon tedavisi yalnızca hipokalemi mevcutsa uygulanmalı ve orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu durumlarında kullanımından kaçınılmalıdır. ACE inhibitörleri ile ek tedavinin başlangıcında, aşırı kan basıncı düşüşü riski vardır. Bu nedenle, kan basıncı, uygulamadan sonra farklı süreler boyunca izlenmelidir (ACE inhibitörünün türüne bağlı olarak).
- Porfiri:  
Hidroklorotiyazit akut porfiri atakları ile ilişkilendirildiğinden, bilinen porfirisi olan hastalar TRIANSERİL almamalıdır.

Kan basıncındaki düşüş çok şiddetli ise, hastanın uzanması ve muhtemelen bacaklarını kaldırması genellikle yeterlidir. Gerekirse fizyolojik salin solüsyonu infüze edilebilir.

Tedavi öncesinde ve sırasında serum elektrolitleri (özellikle potasyum, sodyum ve kalsiyum iyonları), sıvı dengesi, böbrek fonksiyonu (kreatinin, ürik asit ve üre), kilo ve gerekirse karaciğer fonksiyonu, özellikle uzun süreli kullanımda, yaşlı hastalarda, diyabetiklerde, böbrek fonksiyon bozukluğunda, kalp yetmezliğinde, karaciğer sirozunda, non-steroid antienflamatuvar ilaçlarla kombinasyon halinde ve ilave kortikosteroid tedavisi durumunda düzenli olarak kontrol edilmelidir. Tedavi sırasında hiperkalemi, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında progresif bozulma veya anüri ortaya çıkarsa, TRIANSERİL kesilmelidir.

TRİANSERİL ile uzun süreli tedavi sırasında serum lipidleri (kolesterol ve trigliseridler) ve kan şekeri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Hidroklorotiyazid içeren preparatlarla tedavi sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Sıvı ve elektrolit dengesizliklerinin belirtileri şunları içerebilir: Ağız kuruluğu, susuzluk, halsizlik, uyuşukluk, uyku hali, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, iskelet kaslarında hipotonus, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar ve aynı zamanda EKG değişiklikleri.

**Triamteren serum potasyum düzeylerinde yükselmeye yol açarak özellikle diyabetlilerde, böbrek yetmezliği olanlarda, yaşlılarda ve ağır hastalarda hiperkalemiye yol açabilir.** Bu nedenle özellikle bu hastalarda (tedavinin başlangıcında uygulanan dozda bir değişiklik yapıldığında ve böbrek fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir hastalık durumunda) serum potasyum düzeyleri izlenmeli, parestezi, yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, bradikardi gibi hiperkalemi belirtilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Serum kreatinin değerinin

1,5 mg/dL veya 130 mikromol/L'nin üzerinde olması durumunda hiperkalemi oluşumuna daha fazla dikkat edilmelidir (gerekirse EKG kontrolü). Gerekirse doz azaltılmalı veya ilaç bırakılmalıdır. Ağır vakalarda hekimin gerekli göreceği diğer müdahalelerde bulunulmalıdır.

Hepatik koma belirtilerine (konfüzyon, uyku hali, tremor) karşı dikkatli olunmalı, belirtiler görüldüğünde ilaç kesilmelidir.

TRİANSERİL ile hipokalemi görülme riski pek yoktur; ancak yine de serum potasyum düzeyleri izlenmeli ve ağır hipokalemi görülmesi halinde potasyum takviyesi yapılmalı ve ilaç kesilmelidir.

Normal serum potasyum düzeyleri 3,5-5 mEq/litre'dir. Potasyum düzeylerinin bu değerlerin üstüne çıkması veya altına düşmesi halinde gerekli önlemler alınmalıdır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği veya gut hastalığı olanlarda TRİANSERİL'in her iki etkin maddesi de ürik asit düzeylerinde artışa neden olacağından bu hastalarda TRİANSERİL dikkatle kullanılmalıdır.

Yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda serum kreatinin ve BUN testlerinin periyodik olarak yapılması tavsiye edilir.

Aditif etkiler ortaya çıkabileceğinden TRİANSERİL hipotansif ilaçlar ile dikkatli kullanılmalıdır.

TRİANSERİL kullanımı ile görülebilecek klorür eksikliği genellikle hafif düzeydedir ve karaciğer ve böbrek hastalıkları mevcut değilse tedavi gerektirmez. Metabolik alkalozda klorür replasmanı gerekebilir. Sıcak havada ve ödem mevcudiyetinde de hiponatremi görülebilir. Böyle hallerde hasta çok ağır değilse tuz verilmesi yerine, su kısıtlamasına gidilmelidir.

Kalp yetmezliği, böbrek hastalığı ve siroz mevcudiyetinde, özellikle tuz kullanımı kısıtlanmış hastalarda, uzun süre yüksek dozda tedavi uygulandığında elektrolit dengesinin bozulabileceği akılda tutulmalıdır.

Kusması olan, parenteral solüsyon tatbik edilen veya elektrolit dengesi bozukluğu ile ilgili belirtileri (örn., ağız kuruluğu, susama, yorgunluk, uyku hali, huzursuzluk, kas ağrısı, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, gastrointestinal semptomlar) görülenlerde serum elektrolit düzeyleri tayin edilmelidir.

TRİANSERİL kullanıldığında, iki etkin madde (hidroklorotiyazid ve triamteren) tüm terapötik etkileri artırır, ancak hidroklorotiyazid ile indüklenen potasyum üre triamteren tarafından inhibe edilir; bu da nispeten potasyum nötr bir diüretik ile sonuçlanır. TRİANSERİL asit-baz dengesini olumsuz etkilemez ve aldosteron seviyeleri yükseldiğinde de etkilidir. Eş zamanlı potasyum veya magnezyum ikamesi genellikle gerekli değildir.

Triamteren ve hidroklorotiyazid lityum itrahını azaltır ve lityum intoksikasyonuna neden olabilir. Lityum ile kombinasyon tedavisinde, lityum dozu yaklaşık %50 oranında azaltılmalı ve dozu ayarlamak için plazma düzeyleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

TRİANSERİL kullanımı ile ilişkili olarak çok seyrek sistemik lupus eritematozus (SLE) bildirilmiştir. Pankreatiti agreeve edebilir.

TRİRAMTERİL'in folat eksikliğini artırma riski nedeniyle folat antagonistleriyle birlikte, gebelikte veya hepatik sirozu olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

TRİANSERİL belirli ışık koşulları altında idrarın mavi floresans vermesine neden olabilir.

TRİANSERİL tirod, paratiroid fonksiyonları ve folik asit tayinine ilişkin bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir.

#### *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).

#### *Akut Solunum Toksisitesi*

Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil 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, TRİANSERİL tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

Ameliyat sırasında anestezi uzmanı TRİANSERİL ile tedavi hakkında bilgilendirilmelidir.

TRİANSERİL ile tedavi sırasında güneşe yoğun olarak maruz kalınmasından kaçınılmalıdır.

Kronik diüretik kullanımı, ödemle sonuçlanan Pseudo-Bartter sendromuna yol açabilir. Ödem, ikincil hiperaldosteronizm ile sonuçlanan renin artışının bir ifadesidir.

#### Koroidal efüzyon, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:

Sülfonamidler ve sülfonamid türevleri, görme alanı defekti, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile koroidal efüzyona yol açabilen idiyosenkratik bir reaksiyonu tetikleyebilir. Semptomlar görme keskinliğinde azalma veya akut göz ağrısı başlangıcını içerir ve tipik olarak tedaviye başladıktan sonraki saatler ile haftalar içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına yol açabilir. İlk önlem olarak, mümkün olan en kısa sürede ilaç kesilmelidir. Göz içi basınç kontrol altına alınamazsa acil tıbbi veya cerrahi tedavi düşünülebilir. Sülfonamidlere veya penisiline karşı alerji, akut açı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörlerinden biridir.

#### Hamilelik

Hamile kalmak isteyen hastalar, hamile kadınlar için uygun güvenlilik profiline sahip alternatif bir antihipertansif tedaviye geçirilmelidir. Gebelik tespit edilirse, hidroklorotiyazid ile tedavi derhal durdurulmalı ve gerekirse alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Doping amaçlı kötüye kullanımın etkileri

TRİANSERİL kullanımı doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir. TRİANSERİL'in doping maddesi olarak kullanılmasının sağlık üzerindeki etkileri görmezden gelinemez; ciddi sağlık riskleri dışlanamaz.

TRİANSERİL laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### *Diğer antihipertansif ilaçlar ve alkol*

Diüretikler, beta-reseptör blokerleri, nitratlar, vazodilatörler gibi diğer antihipertansif ilaçlar ve alkol ile birlikte kullanıldığında kan basıncında daha fazla düşüş olabilir.

##### *Serum ürik asidi azaltan ilaçlar*

Serum ürik asidi azaltan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, ürik asit düşürücü etki azalabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve eş zamanlı allopurinol tedavisi gören hastalarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür.

##### *Glukokortikoidler, ACTH, laksatifler, kaliüretik diüretikler (örn. furosemid), amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, penisilin G ve salisilatlar*

Birlikte kullanıldığında hidroklorotiyazid kaynaklı potasyum kayıpları artabilir.

##### *Analjezikler*

NSAİ (Nonsteroidal antiinflamatuvar) ilaçlar ile eş zamanlı tedavi alan hastalarda kan üre ve serum potasyum düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Triamteren ve bazı NSAİ ilaçların birlikte kullanılması çok seyrek olarak tedavi kesilince düzelen böbrek yetmezliğine neden olabilir. İndometazin ile triamteren birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonlarının azaldığına dair bazı vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle indometazin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. NSAİ ilaçlar, triamteren ve hidroklorotiyazidlerin diüretik etkisini antagonize edebilir. Ayrıca NSAİ ilaçlar ve triamteren birlikte kullanımı sonucunda hiperkalemi riskinde artış meydana gelir.

TRİANSERİL, yüksek dozda salisilat ile birlikte kullanıldığında salisilatın toksik MSS etkisini artırabilir.

#### *İyon Değiştirici Reçineler*

Kolestiramin ve kolestipol (anyon değiştirici), tiyazidlerin emilimini azaltır. Bu nedenle TRİANSERİL ya bunlardan yaklaşık 2 saat önce ya da anyon değiştiriciden yaklaşık 4 saat sonra alınmalıdır.

#### *Antidepresanlar, barbitüratlar ve fenotiyazinler*

Reboksetin ile birlikte kullanıldığında hipokalemi riskini artırır. Trisiklikler, barbitüratlar ve fenotiyazinlerle birlikte postural hipotansiyon riskini artırır. Monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında güçlenmiş hipotansif etki meydana gelebilir.

#### *İnsülin veya oral antidiyabetikler*

TRİANSERİL, antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkilerini antagonize edebilir. Sülfonilürelerle birlikte kullanımında, hipoglisemik ilacın dozunun artırılması gerekebilir. Oral antidiyabetiklerle birlikte kullanıldığında hiponatremiye yol açabileceği hatırlanmalıdır.

#### *Hiponatremiye yol açabilen ilaçlar*

Trimetoprim, amitriptilin, siklofosfamid, klorpropamid, karbamazepin gibi hiponatremiye yol açabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, özellikle yaşlı hastalarda ciddi hiponatremi riski artar.

#### *Antifungaller*

Amfoterisin ile birlikte alınırsa hipokalemi riskinde artış olur. Hidroklorotiyazid flukonazolun plazma konsantrasyonunu artırır.

#### *Antihipertansif*

TRİANSERİL diğer antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir. Prazosin gibi post sinaptik alfa blokörlerin artmış hipotansif etki ve artmış ilk doz hipotansif etki riski vardır. TRİANSERİL ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında potasyum tutucu diüretiklerle oluşan hiperkalemi riski daha da artacağından dikkat edilmelidir.

#### *Antipsikotikler*

TRİANSERİL, pimozid veya tiyoridazin (eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır), amisülpirid ve sertindol ile birlikte kullanıldığında hipokalemi, ventriküler aritmi riskini artırmaktadır.

#### *Kalsiyum tuzları*

Eş zamanlı kullanımları hiperkalsemi riskini artırır.

#### *Kardiyak glikozitler*

Hipokalemi toksisitesini artırır. Olası hipokalemi ve/veya hipomagnezemi (hidroklorotiyazide bağlı) durumunda miyokardın kardiyak glikozidlere duyarlılığının arttığı ve dolayısıyla etkilerinin ve yan etkilerinin yoğunlaştığı unutulmamalıdır.

#### *Beta-reseptör blokerler*

Birlikte kullanıldığında hiperglisemi riski artar.

#### *Metildopa*

Metildopa ile birlikte kullanıldığında münferit vakalarda hidroklorotiyazide karşı antikor oluşumuna bağlı hemoliz tanımlanmıştır.

#### *Amantadin*

Amantadin ile birlikte kullanıldığında amantadinin renal atılımı azalabilir. Sonuç olarak amantadinin yan etkileri artabilir.

#### *Siklosporin*

Triamteren ile birlikte kullanımında böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi riskinde artış meydana gelir.

#### *Kortikosteroidler*

Kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında aditif bir etki ile aşırı potasyum kaybına ve hipokalemi riskinde artışa neden olacağından dikkatli kullanılmalıdır. Kortikosteroidlerin diüretik etkiyi de antagonize ettiği bildirilmiştir.

#### *Sitotoksikler*

Sisplatin gibi platin içeren ürünlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite ve ototoksisite riskini artırdığı bildirilmiştir. Sitostatik ilaçlarla (siklofosamid, florourasil ve metotreksat) birlikte kullanıldığında, artmış kemik iliği toksisitesi beklenmelidir.

#### *Diğer diüretikler*

Asetazolamit, loop diüretikleri ile birlikte verilirse hipokalemi riski artar.

#### *Spironolakton*

TRİANSERİL, hiperkalemi riski nedeni ile spironolaktonla birlikte kullanılmamalıdır.

#### *Lityum*

Lityum ile birlikte kullanıldığında (mümkünse bu kombinasyondan kaçınılmalıdır), renal klirens azalır ve bu nedenle kardiyο ve nörotoksik etkileri artar (bkz. Bölüm 4.4).

#### *Kas gevşeticiler*

Baklofen ve tizanidin ile hipotansif etki artar.

Kürar tipi kas gevşeticilerle birlikte kullanıldığında, bunların etkileri artabilir ve uzun süreli etkiye sahip olabilir.

#### *Kinidin*

Birlikte kullanıldığında kinidin atılımında azalma olur.

#### *Östrojen ve progesteronlar*

Östrojenler ve/veya progesteronlar (örn. kombine kontraseptiflerde) ile birlikte kullanıldığında diüretik etki azalabilir. Olası hiperkalemi meydana gelebilir (potasyum tutucu triamterene bağı olarak).

#### *Potasyum tuzları veya diğ̈er potasyum tutucu ilaçlar*

Triamteren ile eş zamanlı kullanımında hiperkalemi oluşma riski artar.

Kan bankasından temin edilen kanda da potasyum düzeyinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### *Sempatomimetikler*

Sempatomimetiklerle (örn. adrenalin, noradrenalin) birlikte kullanıldığında etkileri zayıflayabilir veya sempatomimetikler TRIANSERİL'in antihipertansif etkisini azaltabilir.

#### *Takrolimus*

Potasyum tutucu diüretikler ile hiperkalemi riski artar.

#### *Teofilin*

Tiyazidlerle birlikte alınırca hipokalemi riski artar.

#### *Ülser iyileştirici ilaçlar*

Karbenoksolon gibi diüretik etkiyi antagonize eden ilaçlar tiyazidler ile birlikte kullanılırsa hipokalemi riski artar.

#### *D Vitamini*

Tiyazidler D vitamini ile birlikte alınırca hiperkalsemi riski artar.

#### *Kan pıhtılaşma önleyiciler (Antikoagülanlar)*

Birlikte alındığında bu ilaçların etkililiğinde azalma olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### *Laboratuvar parametreleri ile etkileşim:*

Diyabetik nefropatide hiperkalemi riski nedeniyle glukoz tolerans testinden en az 3 gün önce TRIANSERİL kesilmelidir.

Paratiroid fonksiyon testi: TRIANSERİL önceden kesilmelidir.

Bentiromid testi (pankreas fonksiyon testi): TRIANSERİL en az 3 gün önceden kesilmelidir. PBI değeri düşebilir.

Triamteren ve kinidin benzer floresanlık spektrumlarına sahiptir, bu da florometrik analizlerin kullanıldığı kinidin tayininde yanlış değerlere yol açabilir.

### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler**

Veri mevcut değildir.

### **Pediyatrik popülasyon**

Veri mevcut değildir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

Hidroklorotiyazidin gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü kullanmaları gerekmektedir. Planlı bir gebelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Triamteren plasental bir maddedir. Bununla birlikte, teratojenik bir etkiye dair herhangi bir gösterge bulunmamaktadır.

Hidroklorotiyazidin gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımına ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasental bir maddedir. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fetoplasental perfüzyonun bozulmasına ve sarılık, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere yol açabilir. Hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemeden plazma hacminde azalma ve plasental

hipoperfüzyon riski nedeniyle hidroklorotiyazid gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu veya preeklampsi durumlarında kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

TRİANSERİL'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde triamteren ve hidroklorotiyazid anne sütüne geçmektedir. TRİANSERİL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Triamteren ve hidroklorotiyazidin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TRİANSERİL'in araç ve makine kullanma becerisi üzerinde çok az etkisi vardır. Bireysel reaksiyonlar yol trafiğine katılma veya makine kullanma becerisini bozabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında, ilaç değişikliklerinde ve alkolle birlikte kullanım halinde geçerlidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

TRİANSERİL'in kullanımına ilişkin istenmeyen etkiler için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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

**(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar** Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

#### *Seçilen yan etkilerin tanımı*

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni

Çok seyrek: Megaloblastik ve aplastik anemi (triamteren kullanımıyla ilişkili), agranülositoz, lökopeni, hemolitik anemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: İlaç ateşi, alerjik reaksiyonlar  
Çok seyrek: Anafilaktoid reaksiyonlar

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Doza ve yaşa bağlı su ve elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi ve hiperkalsemi. Hiperglisemi ve glukozüri, yüksek serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri ve genellikle asemptomatik hiperürisemi (yatkın hastalarda gut ataklarını tetikleyebilir.)

Yaygın olmayan: Hiperkalemi (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda), metabolik asidoz, metabolik alkaloz

Seyrek: Hipomagnezemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Aşırı diürez ile dehidrasyon ve hipovolemiye bağlı konfüzyonel durumlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Su ve elektrolit bozukluklarına bağlı yorgunluk, uyuşukluk, uyku hali, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, sinirsel apati

Çok seyrek: Parestezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Hafif görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Gözyaşı sıvısı oluşumunun kısıtlanması

Çok seyrek: Ksantopsi, akut dar açılı glokom, geçici miyopi

Bilinmiyor: Flebit

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Çarpıntı

Yaygın olmayan: Senkop, ortostatik regülasyon bozuklukları, hipotansiyon, EKG değişiklikleri, dehidratasyona bağlı dolaşım çökmesi ve aşırı diürez ile hipovolemi

Seyrek: Kalp ritim bozuklukları

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Vaskülit gibi alerjik reaksiyonlar, trombozlar ve emboliler (aşırı diürez ile dehidrasyon ve hipovolemiye bağlı)

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

Seyrek: Akut interstisyel pnömoni

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4), kardiyak kaynaklı olmayan pulmoner ödem

Bilinmiyor: Solunum güçlüğü

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Pankreatit, hiperamilazemi, kabızlık

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Sialadenit, parolitik ileusa kadar giden subileus (hipokalemiye bağlı)

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Önceden var olan kolelitiyazis ile birlikte akut kolesistit

Yaygın olmayan: İkterus (sarılık)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker ve kronik fotosensitivite, kutanöz lupus eritematosuz, deri döküntüsü gibi alerjik cilt semptomları

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas gerginliği, hipokalemiye bağlı iskelet kaslarında hipotansiyon

Yaygın olmayan: Aşırı diürez ile dehidrasyon ve hipovolemiye bağlı konvülsiyonlar, kas krampları

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hipermağneziüri, serumda üre (BUN) artışı, idrar taşı oluşumu, glomerüler filtrasyon hızının azalması, geçici olarak kan üre ve kreatinin düzeylerinde artış (bu durum aşırı doz veya tedavideki ikincil bir nedenle oluşabilir)

Yaygın olmayan: Aşırı diürez ile dehidrasyon ve hipovolemiye bağlı akut böbrek yetmezliği

Çok seyrek: İnterstitiyel nefrit, nefrojenik diabetes insipidus

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İmpotens

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### **a) Semptomlar:**

Doz aşımı halinde meydana gelen elektrolit dengesizliğine bağlı olarak özellikle hiperkalemi olmak üzere poliüri, bulantı, kusma, halsizlik, ağrı, kas ağrısı, hipotansiyon, kardiyak aritmiler, ateş, yüz kızarması, konvülsiyonlar, konfüzyon, dolaşım çökmesi ve belirgin sıvı ve sodyum kaybı durumunda akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Hiperkalemi klinik olarak genel semptomlar (yorgunluk, genel güçsüzlük ve halsizlik), kardiyovasküler semptomlar (kardiyak aritmi, kan basıncında düşüş) ve nörolojik semptomlar (parestezi, flask paralizi, apati, konfüzyon) ile kendini gösterebilir.

Hipokalemi; yorgunluk, kas güçsüzlüğü, parestezi, parezi, apati, meteorizm ve kabızlık veya kardiyak aritmeye yol açabilir. Ciddi potasyum kayıpları paralitik ileusa veya hipokalemik komaya kadar giden bilinç bozukluğuna yol açabilir.

TRİANSERİL'in triamteren bileşeni metabolik asidoza yol açabilir.

#### b) Tedavi:

Doz aşımı belirtileri varsa, TRİANSERİL ile tedavi derhal kesilmelidir. TRİANSERİL sadece kısa bir süre önce alınmışsa, birincil toksin eliminasyon önlemleri (indüklenmiş kusma, gastrik lavaj) veya emilim azaltıcı önlemler (tıbbi kömür) yoluyla TRİANSERİL'in sistemik emilimini azaltmaya çalışılabilir.

Hayati parametrelerin izlenmesine ek olarak, su ve elektrolit dengesi, asit-baz dengesi, kan şekeri ve idrar maddeleri tekrar tekrar kontrol edilmeli ve gerekirse sapmalar düzeltilmelidir.

Terapötik önlemler:

- Hipovolemi durumunda: Hacim ikamesi
- Hipokalemi durumunda: Potasyum ikamesi
- Dolaşım çökmesi durumunda: Şok yerleştirme, gerekirse şok tedavisi
- Hiperkalemi durumunda:
  - Daha fazla potasyum alımı önlenmelidir
  - Glikoz-insülin infüzyonu
  - İyon değiştirici, oral veya rektal
  - Böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz veya periton diyalizi
  - Kalsiyum glukonat, intravenöz yoldan yavaşça (dijitalize hastalarda kontrendikedir)
  - $\beta$ 2-agonistler, intravenöz yoldan
  - Böbrek fonksiyonu korunarak loop diüretikleri
- Asidoz durumunda: Hidrojen karbonat infüzyonu
- Tedaviye dirençli bradikardi durumunda, geçici kalp pili tedavisi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diüretikler, diüretikler ve potasyum tutucu ajanlar kombinasyonu  
ATC kodu: C03EA01

Etki mekanizması:

TRİANSERİL etkin madde olarak hidroklorotiyazid ve tiramteren içerir.

Hidroklorotiyazid, tiazid grubundan bir diüretik olup antihipertansif etkiye de sahiptir.

Hidroklorotiyazid elektrolitlerin böbrek tübüllerinden geri emilimini azaltan, böylelikle sodyum ve klorür iyonlarının ve takiben suyun itrahını artırır. Potasyum iyonları daha düşük bir oranda atılır.

Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma renin aktivitesinde ve aldosteron sekresyonunda artmaya ve serumdaki potasyum düzeyinde azalmaya yol açar.

Hidroklorotiyazidin antihipertansif etkisinden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak sodyum dağılımı ve itrahi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hidroklorotiyazid normal kan basıncını etkilemez. Plazma konsantrasyonu ile kan basıncındaki düşüş arasında orantılı bir ilişki bulunmamaktadır.

Triamteren distal böbrek tübüllerinden sodyum, potasyum ve hidrojen değişimini direkt olarak inhibe eden potasyum tutucu bir diüretiktir.

Triamteren, hidroklorotiyazide kıyasla natriüretik etkisi daha düşük, potasyum tutucu (antikaliüretik) tesire sahip bir diüretiktir. TRIANSERİL'in diüretik ve antihipertansif etkisi esas olarak hidroklorotiyazitten kaynaklanır.

Triamteren hidroklorotiyazidin yol açabileceği aşırı potasyum kaybını engelleyerek bu durumdan kaynaklanabilecek olumsuz etkileri önler. Klinik araştırmalar en iyi diüretik etkinin triamteren ve hidroklorotiyazidin 2:1 oranında kombine edildiğinde sağlandığını göstermiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8.629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50.000$  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 oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3–4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7–10,5) yükselmektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Triamteren iyi tolere edilir. Aç veya tok karnına alınması emilimini etkilemez. İlacın etkisi alındıktan 1 saat sonra başlar, 6-8 saat devam eder. Büyük ölçüde idrarla atılır.

#### Emilim:

Hidroklorotiyazid, oral yoldan alındığında tamamen olmasa da oldukça hızlı bir şekilde, yaklaşık %70'i gastrointestinal sistemden emilir. Etkisi 2 saat içinde başlar ve 12 saat devam eder. Plazma yarı ömrü 3-4 saat, biyolojik yarı ömrü 12 saattir.

Triamteren oral yoldan alındığında hızla enteral olarak emilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Uygulamadan 1 saat sonra plazma doruk seviyesine ulaşır.

#### Dağılım:

Triamteren yaklaşık %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Hidroklorotiyazid, yaklaşık %65 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid yüksek oranda metabolize olmaz (>%95).

Triamteren başta sülfat konjugatı olmak üzere büyük oranda metabolize olur. Triamteren büyük ölçüde karaciğerde, sitokrom P450 izoenzimi CYP1A2 tarafından metabolize edilir.

#### Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid renal yolla neredeyse tamamen değişmeden atılır (>%95). Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda eliminasyon gecikir (birikme olabilir).

Triamteren esas olarak metabolitleri ve değişmeyen triamteren olarak değişken miktarda idrar ve safra yoluyla atılır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda metabolizma azalır, böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda atılım gecikir (birikme olabilir).

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

#### Triamteren

##### *Akut toksisite*

Triamterenin akut toksisitesi sıçanlarda ve farelerde araştırılmıştır. Oral uygulamadan sonra, farelerde LD<sub>50</sub> 285 mg/kg vücut ağırlığı idi. Farelere intravenöz olarak uygulandığında, LD<sub>50</sub> değerleri 41 mg/kg vücut ağırlığı (24 saat sonra) ve 34 mg/kg vücut ağırlığı (14 gün sonra) olarak belirlenmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra sıçanlar için 40 mg/kg vücut ağırlığı LD<sub>50</sub> değeri belirlenmiştir.

##### *Tümörjenik ve mutajenik potansiyel*

Mutajenite çalışmaları (Ames testi, kromozomal aberasyon ve kardeş kromatid değişimi) mutajenik riske dair geçerli bir gösterge sağlamamıştır.

Mutajenik özelliklerinin olmaması nedeniyle, bugüne kadar herhangi bir kanserojenlik çalışması yapılmamıştır.

#### *Üreme toksisitesi*

Sıçanlarda ve tavşanlarda triamteren ile yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında embriyotoksik etki veya teratojenik hasar kanıtı bulunmamıştır.

#### Hidroklorotiyazid

##### *Akut toksisite*

Hidroklorotiyazidin hayvanlar üzerindeki akut toksisite testleri herhangi bir özel hassasiyet göstermemiştir. Oral uygulama sonrası LD50 değerleri farelerde 15,9 g/kg vücut ağırlığının üzerinde, sıçanlarda 2,75 g/kg vücut ağırlığı'nın üzerinde ve köpeklerde 2 g/kg vücut ağırlığının üzerinde bulunmuştur.

##### *Kronik toksisite*

Sıçanlarda ve köpeklerde hidroklorotiyazidin subkronik ve kronik toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda, elektrolit dengesindeki değişiklikler dışında göze çarpan bir bulguya rastlanmamıştır.

##### *Tümörjenik ve mutajenik potansiyel*

Hidroklorotiyazid tarafından gen ve kromozom mutasyonlarının indüklenmesine yönelik *in vitro* ve *in vivo* mutajenite testleri negatif çıkmıştır.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar hidroklorotiyazidin tümörjenik potansiyeline dair bir kanıt göstermemiştir.

##### *Üreme toksisitesi*

Hidroklorotiyazid hayvan deneylerinde plasentadan geçmiştir. Üç hayvan türünde (sıçan, fare, tavşan) yapılan çalışmalar teratojenik etkiye dair bir kanıt göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz anhidrus (Pharmatose DCL 21) (sığır sütü kaynaklı)

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Talk

İndigokarmin

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır kemiği jelatini kaynaklı)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında nemden ve ışıktan koruyarak saklayınız.

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

Bir yüzü şeffaf PVDC folyo, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı 10 kapsüllük blisterler.

Her kutu 2 blister içermektedir.

#### **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**

Pfizer Inc A.B.D. lisansı ile

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

### **8. RUHSAT NUMARASI**

144/79

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

İlk ruhsat tarihi: 05.05.1988

Ruhsat yenileme tarihi:20.03.2013

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**