

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TANSİFA PLUS 32/5/12.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

| | |
|----------------------------|------------------------------------|
| Kandesartan sileksetil | 32 mg |
| Amlodipin besilat | 6.945 mg (5 mg amlodipine eşdeğer) |
| Hidroklorotiazid mikronize | 12.500 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------|------------|
| Laktoz monohidrat | 154.200 mg |
|-------------------|------------|

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzü sarı diğer yüzü beyaz, baskısız oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Bu sabit doz kombinasyonu, tek başına kandesartan, amlodipin veya kandesartan/amlodipin kombinasyonu ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

TANSİFA PLUS, tek başına kandesartan, amlodipin veya kandesartan/amlodipin kombinasyonu ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda günde bir kez yemeklerle veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Hangi dozda TANSİFA PLUS kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek veya daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Uygulama şekli:

TANSİFA PLUS günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karnına alınabilir. TANSİFA PLUS'ın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kıvrım diüretikleri, tiazidlere tercih edilmektedir. Kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dakika/1.73 m² BSA olan hastalarda, TANSİFA PLUS tedavisine geçilmeden önce kandesartan sileksetil dozu titre edilmelidir (hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır). TANSİFA PLUS ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika /1.73 m² BSA) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Hangi dozda TANSİFA PLUS kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek veya daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda TANSİFA PLUS tedavisine geçilmeden önce kandesartan sileksetil dozunun titre edilmesi önerilmektedir (bu hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır).

Hepatik yetmezliği olanlarda amlodipinin yarı ömrü uzar, eğri altı alanı (EAA) yükselir; dozaj önerileri çalışılmamıştır.

Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda TANSİFA PLUS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Hangi dozda TANSİFA PLUS kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek veya daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda, başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Fakat doz arttırımı dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Kan basıncı daha sık monitorize edilmelidir. 75 yaş üzeri hastalarda TANSİFA PLUS son derece dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

TANSİFA'nın çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı) üzerindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubunda kullanılması önerilmez.

İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:

İntravasküler sıvı kaybı olasılığı olan hastalar gibi hipotansiyon riski taşıyan hastalarda kandesartan başlangıç dozu olarak 4 mg önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4). Hangi dozda TANSİFA PLUS kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek veya daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Siyah ırktan hastalarda kullanım:

Siyah ırktan hastalarda kandesartan'ın antihipertansif etkisi, siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Sonuç olarak siyah ırktan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre daha sık TANSİFA PLUS titrasyonu gerekli olabilir (bkz. bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

- TANSİFA PLUS'ın içerdığı maddelerden herhangi birisine, dihidropiridin türevlerine ya da sulfonamid türevi ilaçlara (hidroklorotiyazid sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm 4.6),
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1.73 m² BSA) olanlarda,
- Ağır karaciğer yetmezliği ve / veya kolestazis
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliğinde,
- İnatçı hipokalemi, hiperkalemi, hiperkalsemi ve hiponatremisi olanlarda,
- Gut'ta kontrendikedir.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- 1 yaş altı çocuklarda kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği / Böbrek transplantasyonu:

Bu hasta grubunda, kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. TANSİFA PLUS, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında, potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi < 15 ml/min), kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid verilmesi ile ilgili deneyim yoktur.

Hemodiyaliz

Diyaliz sırasında kan basıncı, azalmış plazma hacmi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu sonucunda, özellikle AT1-reseptör blokajına hassas olabilir. Bu nedenle TANSİFA PLUS, hemodiyalizdeki hastalarda kan basıncının kapsamlı monitorizasyonu ile dikkatli bir şekilde titre edilmelidir.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliğinde diğer ADE inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Advers reaksiyon oluşma riski, özellikle renal fonksiyon bozukluğunda ve hiperkalemide, TANSİFA PLUS ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımıyla artabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu tür tedavi alan hastalar düzenli olarak ve dikkatli bir şekilde monitorize edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezlikte amlodipine maruziyet artar. Su ve elektrolit dengesinde minör değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden, tiyazidler, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kandesartan sileksetil/amlodipin/hidroklorotiyazid'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda TANSİFA PLUS dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Amlodipin en düşük dozda başlanmalı ve doz dikkatli bir şekilde arttırılmalıdır. Siddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Renal arter stenozu:

ADE inhibitörleri de dahil olmak üzere, renin-anjiyotensin- aldosteron sistemine etki eden ilaçlar, bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arteriyel stenozu olan hastalarda, kan üre miktarını ve serum kreatinin düzeyini artırabilir. Aynı etki, anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile de görülebilir.

İntravasküler sıvı kaybı:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi'ne etki eden diğer ilaçlarda belirtildiği gibi, ağır intravasküler sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda semptomatik hipotansiyon oluşabilir. Bu nedenle, bu durum düzeltilmeden TANSİFA PLUS tedavisine başlanması önerilmez (Bu hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dir).

Anestezi ve cerrahi:

Renin-anjiyotensin sisteminin bloke olmasından ötürü anjiyotensin II antagonistleri ile tedavi edilen hastalara uygulanan cerrahi müdahale ve anestezi sırasında hipotansiyon ortaya çıkabilir. Çok nadir olarak hipotansiyon, intravenöz sıvı ve/veya vazopresör ilaçların kullanılmasını gerektirecek kadar ağır olabilir.

Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu olan ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda, TANSİFA PLUS çok dikkatli kullanılmalıdır.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda TANSİFA PLUS kullanımı önerilmemektedir.

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Elektrolit dengesizliđi:

Serum elektrolit düzeyleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hidroklorotiyazid de içeren tiyazidler sıvı ya da elektrolit dengesizliklerine sebep olurlar (hiperkalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı-elektrolit dengesizliğine işaret eden bulgular; ağız kuruması, susama, güçsüzlük, bitkinlik, sersemlik, kas ağrıları veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, aritmi veya bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Tiyazid diüretikleri, kalsiyumun atılımını azaltır ve aralıklı ve hafif yükselmiş serum kalsiyum konsantrasyonlarına neden olabilirler.

Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin bir işareti olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi kesilmelidir.

Hidroklorotiyazid doza bağlı olarak idrarla potasyum kaybını artırır ve hipokalemi oluşur. Hidroklorotiyazid'in bu etkisi, kandesartan sileksetil ile birlikte kullanıldığında daha az olmaktadır. Karaciğer sirozu olan hastalarda, brisk diürezisi (canlı diürez) olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektrolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski oldukça yükselir.

Özellikle kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda kandesartan sileksetil ile tedavi hiperkalemiye neden olabilir. *TANSİFA PLUS*'ın potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum) birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerini artırabilir. Potasyum düzeyleri gerektiği şekilde izlenmelidir.

Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir. Ödemli hastalarda sıcak havalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid grubu bir diüretikle tedavi glukoz toleransını azaltabilir. Antidiyabetik ilaçların, insülin dahil, dozlarının ayarlanması gerekebilir. Tiyazid tedavisinde gizli diabetes mellitus aşikar duruma gelebilir. Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Tiyazid diüretikler serum ürik asit konsantrasyonunu artırır ve yatkın hastalarda guta neden olabilir.

Işığa duyarlılık:

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin vakalar raporlanmaktadır (bkz. bölüm 4.8). Işığa duyarlılık reaksiyonu gelişirse, tedavinin durdurulması önerilmektedir. Eğer tedavinin yeniden başlatılması gerekli ise, ortamların güneş ışığından veya UVA radyasyonundan korunması önerilmektedir.

Genel:

Böbrek fonksiyonları ve vasküler tonüsü, büyük ölçüde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn. ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi akut hipotansiyon, azotemi, oliguri ya da nadiren akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. AIIRA ile benzer etkilerin görülme olasılığı dışlanamaz. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı ya da aterosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, aşırı kan basıncı düşmesi, miyokard enfarktüsü ya da inmeye neden olabilir.

Hidroklorotiyazid'e karşı hipersensitivite reaksiyonları alerji veya bronşiyal astım hikayesi olan ya da olmayan hastalarda görülmekle birlikte, alerji veya bronşiyal astım hikayesi olanlarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Tiyazid grubu diüretiklerle, sistemik lupus eritematozus aktif hale gelebilir veya alevlenebilir.

TANSİFA PLUS'ın antihipertansif etkisi antihipertansif olarak ya da başka endikasyonlarla verilen diğer antihipertansifler ile arttırılabilir.

Siyah ırktan olan hastalarda kandesartanın antihipertansif etkisi, siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Sonuç olarak siyah ırktan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre daha sık TANSİFA PLUS titrasyonu ve kombine tedavi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. TANSİFA PLUS, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

TANSİFA PLUS laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Gebelik:

Gebelik sırasında TANSİFA PLUS ile tedaviye başlanmamalıdır. TANSİFA PLUS tedavisinin devamlılığı gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanımda güvenliği kanıtlanmış başka antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, TANSİFA PLUS ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye geçilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kandesartan sileksetil ile klinik farmakokinetik çalışmaların yapıldığı ilaçlar hidroklorotiyazid, varfarin, digoksin, oral kontraseptifler (örneğin; etinilestradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin ve enalaprildir. Bu çalışmalarda klinik olarak önemli bir farmakokinetik etkileşim belirlenmemiştir.

Potasyum kaybına ve hipokalemiye neden olan diğer ilaçların (örn., diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit türevleri, steroidler, ACTH), hidroklorotiyazid'in potasyum düzeyini düşürücü etkisini artırması beklenebilir.

TANSİFA PLUS'ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran ilaçlar (örneğin; heparin sodyum) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Diüretiklerin neden olduğu hipokalemi ve hipomagnezemi, digital glikozidleri ve antiaritmiklerin kardiyotoksik etkilerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu tür ilaçlarla TANSİFA PLUS alındığında serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir:

- Sınıf 1a antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)

- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, simemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpirid, tiapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin IV)

ADE inhibitörleri veya hidroklorotiyazid ile lityumun birlikte kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki AIIRA ile de görülebilir. Kandesartan ve hidroklorotiyazid'in, lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Birlikte kullanılması gerektiğinde serum lityum düzeylerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

AIIRA'ların aynı anda NSAİ (non-steroidal antiinflamatuvar) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilikasit (>3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİ ilaçlar) ile birlikte kullanılması antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir.

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, AIIRA ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetersizliği de dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve serum potasyum seviyesinde yükselme (özellikle önceden bilinen zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda) riskinin artmasına neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, kombine tedavinin uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalıdırlar ve kombine tedavinin başlamasının ardından ve daha sonraları periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

Hidroklorotiyazid'in diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkisi NSAİ ilaçlar ile azalmaktadır.

Hidroklorotiyazid'in emilimi kolestipol ya da kolestiramin ile azalır.

Depolarizasyona neden olmayan kas gevşeticilerin (örn., tubokürarin) etkisi, hidroklorotiyazid ile artabilir.

Tiyazid diüretikleri, kalsiyum atılımını azaltarak serum kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olabilir. Kalsiyum preparatları veya Vitamin D ile birlikte kullanılması gerekiyorsa, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve alınan sonuçlara göre doz ayarlanmalıdır.

Beta-blokerlerin ve diazoksid'in hiperglisemik etkileri tiyazidlerle artabilir.

Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Anti-kolinerjik ajanlar (örn. Atropin, biperiden), gastrointestinal motilite ve midenin boşalma hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir.

Tiyazidler, amantadin'in neden olduğu yan etki riskini artırabilir.

Tiyazidler, sitotoksik ilaçların (örn. siklofosfamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Hidroklorotiyazid, serum ürik asit seviyesini arttırabileceği için, gut tedavisinde kullanılan ürikozürük ilaçların (örn. probenesid, sülfipirazon, allopurinol) dozajında ayarlama yapılması gerekli olabilir. Probenesid veya sülfipirazon dozu arttırılabilir. Tiyazid ile birlikte uygulanması, allopurinolün hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

İçeriğindeki magnezyum nedeniyle tetrasiklinlerin emilimini azaltabilir. Dolayısıyla eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Alkol, barbitüratlar veya anesteziklerle birlikte kullanılması postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Tiyazid grubu diüretikle tedavi glukoz toleransını azaltabilir. Bu nedenle insülin dahil antidiyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Hidroklorotiyazid ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetmezliğinin neden olduğu laktik asidoz riskinden ötürü, metformin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Hidroklorotiyazid, presör aminlere (örn. adrenalin) arteriyel cevabı azaltabilir, ancak bu azalma presör etkiyi dışlamaya yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid, özellikle yüksek dozda iyotlu kontrast maddeler ile akut renal yetmezlik riskini artırabilir.

Siklosporin ile birlikte tedavi hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyonları arttırabilir.

Baklofen, amifostin, trisiklik antidepresanlar veya nöroleptikler ile birlikte tedavi antihipertansif etkiyi arttırabilir ve hipertansiyona neden olabilir.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi:

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde % 57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da %22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile, malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi:

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin, varfarin veya siklosporinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarınının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TANSİFA PLUS'ın, çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve doğum kontrolü uygulayan kadınlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

TANSİFA PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). TANSİFA PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde TANSİFA PLUS'la tedavi derhal durdurulmalı ve uygun durumlarda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden tıbbi ürünler, gebelikte kullanıldığında fetal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. AIIRA tedavisinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

AIIRA grubuna gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde maruz kalınması durumunda, ultrason ile renal fonksiyon ve kafatası kontrolü önerilir.

Hidroklorotiyazid'in gebelikte, özellikle ilk trimesterde kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yeterli değildir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçmektedir. Hidroklorotiyazid'in farmakolojik etki mekanizmasına dayanılarak, hamilelik sırasında kullanımı föto-plasental perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fetal veya neonatal etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Kandesartan ve amlodipinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hidroklorotiazid düşük miktarlarda geçmektedir. Emziren farelerde kandesartan'ın süte geçtiği gözlenmiştir. Anne sütü alan bebeklerdeki advers etki potansiyelinden dolayı TANSİFA PLUS kullanımının gerekli olduğu durumlarda emzirmeye son verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertilitéye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (Bkz Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kandesartanın araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine az veya orta derece etkisi olabilir. Eğer TANSİFA alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kandesartan ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda yan etkilerin hafif ve geçici olduğu görülmüştür. Kandesartan sileksetil'in yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları (% 3.3), plasebo (% 2.7) ile benzerdir.

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilmiş verilerin analizinde advers olaylar, daha önceden kandesartan sileksetil ve/veya hidroklorotiyazid ile bildirilenlerle sınırlıdır.

Aşağıda kandesartan sileksetil ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen yan etkiler verilmektedir. Hipertansif hastaların katıldığı klinik çalışmalara ait havuzlanmış veri analizlerinde, kandesartan sileksetil ile advers reaksiyonların görülme sıklığı plasebodan en az %1 daha yüksektir.

Bu bölüm boyunca kullanılan sıklıklar: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerle belirlenemeyen):

Kandesartan

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik/baş dönmesi, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-biliyer sistem hastalıkları

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, anormal hepatik fonksiyon veya hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliği (kreatinin klerensi < 15 ml/min) de içeren böbrek bozukluğu (bkz. bölüm 4.4)

Laboratuvar Bulguları:

Genelde TANSİFA PLUS'ın rutin laboratuvar bulguları üzerine klinik açıdan önemli etkisi yoktur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin diğer inhibitörleri gibi, hemogloblin düzeyinde küçük oranda azalma görülmüştür. TANSİFA PLUS kullanan hastalarda laboratuvar değişikliklerinin rutin takibi gerekmez. Ancak, böbrek yetmezliği olan hastalarda serum potasyum ve kreatinin düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Hidroklorotiazid:

Aşağıda belirtilen yan etkiler hidroklorotiyazid ile monoterapide genellikle 25 mg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, nötropeni/ agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, hiperglisemi, hiperürisemi, hiponatremi ve hipokalemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi, hipokloremi, hipokloremik alkaloz, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperamilazemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uyku bozuklukları, depresyon, huzursuzluk, konfüzyonel durum, apati

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, konvülsiyonlar, iştah kaybı

Seyrek: Parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Geçici bulanık görme, diplopi, akrimasyon azalması, miyopun kötüleşmesi, ksandopsia

Bilinmiyor: Akut miyopi, akut aç kapaaması glokomu

Kulak ve labirent hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmiler (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon

Seyrek: Nekrotizan anjıt (vaskülit, kütanoz vaskülit), tromboz, embolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum hastalıkları (pnömoni ve pulmoner ödem dahil), dispne, respiratuvar distres

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İştah kaybı, gastrik irritasyon, diyare, kabızlık, bulantı, karın ağrısı, paralitik ileus, meteorizm.

Seyrek: Pankreatit, sialadenit

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), akut kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, kütanoz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kütanoz lupus eritematozus'un yeniden aktive olması

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Adale spazmı, kas güçsüzlüğü, parezis

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Glikozüri

Seyrek: Renal fonksiyon bozukluğu ve interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, erektil disfonksiyon

Seyrek: Ateş

Araştırmalar

Seyrek: BUN ve serum kreatininde artış

Amlodipin:

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, başağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:

Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon, irritabilite

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)

Yaygın olmayan: Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi ve bulanık görme dahil)

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

Çok seyrek: Miyokart enfarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil), angina pectoris (seyrek)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit (nekrotizan anjiitisi dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu

Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

Hepato-bilier bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksanlem

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker, eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Ayak bileği eklemi şişmesi

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: İdrara çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması, hepatik enzimlerde artma
İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

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

Farmakolojik özellikler göz önüne alındığında, kandesartan sileksetil ile doz aşımının temel bulgusu hipotansiyon, baş dönmesi ve refleks taşikardi olabilir. Doz aşımına ilişkin bireysel vaka raporlarında (672 mg'a kadar kandesartan sileksetil) hastanın durumunun düzelmesi sorunsuz olmuştur.

Hidroklorotiyazid ile doz aşımının temel bulguları akut sıvı ve elektrolit kaybıdır. Baş dönmesi, düşük tansiyon, susuzluk hissi, taşikardi, ventriküler aritmi, sedasyon/bilinç bozukluğu ve kas krampları gibi semptomlar da görülebilir.

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid için doz aşımının tedavisi ile ilgili belirli bir bilgi yoktur. Ancak aşağıdaki uygulama ve önlemler önerilmektedir.

Gerektiğinde, hasta kusturulmalı ya da gastrik lavaj düşünülmelidir.

Semptomatik hipotansiyon geliştiğinde, semptomatik tedavi uygulanmalı ve hastanın yaşamsal bulguları gözlenmelidir. Hasta ayakları yukarıda olacak şekilde yatırılmalıdır. Bu yeterli olmazsa, infüzyon yoluyla serum fizyolojik gibi bir solüsyon uygulanarak plazma hacmi artırılmalıdır. Serum elektrolit ve asit dengesi kontrol edilmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Bu önlemlerin de yetersiz olduğu durumlarda sempatomimetik ilaçlar uygulanabilir.

Kandesartan hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazid'in hemodiyaliz ile vücuttan ne ölçüde atılabileceği bilinmemektedir.

İnsanlarda amlodipinin bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Mevcut veriler, amlodipinin yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir.

Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasında kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kandesartan ve diüretikler, amlodipin
ATC kodu: C09DA06, C08CA01

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi'nin en önemli vazoaktif hormonudur ve hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler bozuklukların fizyopatolojisinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda organ hipertrofisi ve uç organ hasarının patogeneğinde de önemli bir rolü vardır. Anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri tip I reseptörü (AT₁) aracılığıyla olur.

Kandesartan sileksetil, gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartan'a dönüşen bir ön ilaçtır. Kandesartan, AT₁ reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir AIIRA'dır. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, ADE ya da ADE inhibitörlerinin kullanılması ile ilişkili olan diğer enzim sistemlerini etkilemez. Kininlerin parçalanması veya P maddesi gibi diğer maddelerin metabolizmaları üzerinde etkisi olmadığından öksürüğe neden olması beklenmez. ADE inhibitörleri ile kandesartan sileksetil'in karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, öksürük, kandesartan sileksetil alan hastalarda daha az görülmüştür. Kandesartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. Anjiyotensin II (AT₁) reseptörleri antagonizması, plazma renin düzeylerinde, anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüğe sebep olur.

Hipertansiyon

Kandesartan, hipertansiyon tedavisinde, arteriyel kan basıncında uzun etkili ve doza bağlı bir düşüş sağlayarak etki gösterir. Antihipertansif etkisi, kalp hızında refleks artışa neden olmadan sistemik periferik direnci azaltmasına bağlıdır. İlk doza bağlı ağır hipotansiyon ya da tedavinin kesilmesinden sonra rebound etki görülmesi ile ilgili bulgular yoktur.

Kandesartan sileksetilin tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. İlaç herhangi bir dozda devamlı kullanıldığında, kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı genellikle 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu seviye idame ettirilir. Meta-analizlere göre günde tek seferlik dozun 16 mg'dan 32 mg'a çıkarılmasının ortalama ilave etkisi azdır. Kişiden kişiye gösterilen farklılık göz önüne alınır, bazı hastalarda ortalamanın üzerinde bir etki beklenebilir.

Kandesartan sileksetilin günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında çukur ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli 1268 hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13.1/10.5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10.0/8.7 mmHg'dir (kan basıncındaki düşüş farkı 3.1/1.8 mmHg, $p < 0.0001/p < 0.0001$).

Kandesartan sileksetil, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında aditif antihipertansif etki ortaya çıkar. Kandesartan, hidroklorotiyazid ya da amlodipin ile birlikte kullanıldığında iyi tolere edilmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden medikal ürünlerin belirgin antihipertansif etkisi, siyah tenli hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) siyah tenli olmayan hastalara göre daha azdır. Bu durum kandesartan için de geçerlidir. Diyastolik hipertansiyonu olan 5156 hastanın katıldığı açık klinik çalışmada, kandesartan tedavisi sırasındaki kan basıncı düşüşü, siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha azdır (14.4/ 10.3 mmHg / 19.0/ 12.7 mmHg, $p < 0.0001/p < 0.0001$).

Kandesartan, renal vasküler direnci ve filtrasyon fraksiyonunu azaltırken böbreğin kan akımını artırır, glomerüler filtrasyon hızını ya artırır ya da hiç etki göstermez. Tip II *diabetes mellitus* ve mikroalbuminürisi olan hipertansiyon hastalarında yapılan 3 aylık bir klinik çalışmada, kandesartan sileksetil, üriner albumin atılımını (albumin/kreatinin oranı ortalama %30, %95 güvenlik aralığı %15- 42 azaltmıştır. Halen, kandesartanın diyabetik nefropatinin ilerlemesi üzerine etkisine ilişkin veri yoktur.

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4937 yaşlı hastada (70-89 yaş, % 21'i 80 yaş veya üzeri), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartan'ın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkileri, randomize bir klinik çalışma (SCOPE- Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ile değerlendirilmiş ve ortalama 3.7 yıl boyunca takip edilmiştir. Kandesartan ve plasebo gruplarına gerektiğinde başka bir antihipertansif tedavi eklenmiştir. Kan basıncı, kandesartan grubunda 166/90 mm Hg'dan 145/80 mmHg'ya, kontrol grubunda ise 167/90 mm Hg'dan 149/82 mm Hg'ya düşürülmüştür. Primer sonlanım noktası olan majör kardiyovasküler olaylarda (kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 1000 hasta yılında 30 olay görülürken kandesartan grubunda 26.7 olay görülmüştür (rölatif risk 0.89, %95 güvenlik aralığı 0.75-1.06, p=0.19).

Hidroklorotiyazid, sodyumun distal böbrek tübüllerinde geri emilimini inhibe eder ve sodyum, klor ve suyun daha çok atılmasına sebep olur. Potasyum ve magnezyumun böbreklerden atılımı doza bağlı olarak artar, kalsiyum ise çok daha yüksek oranda geri emilir. Hidroklorotiyazid plazma ve ekstra sellüler sıvı hacmini azaltır, kalp debisi ve kan basıncını düşürür. Uzun süreli tedavide, azalmış periferik direnç kan basıncının düşmesine yardımcı olur.

Geniş ölçüde klinik çalışmalar, hidroklorotiyazid'in uzun süre kullanımının kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir.

Kandesartan, hidroklorotiyazid, amlodipin veya felodipin ile kombine kullanıldığında aditif antihipertansif etki gösterirler.

Hipertansif hastalarda, kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kalp hızında refleks artışa neden olmadan arteriyel kan basıncında etkili ve uzun süreli düşüş sağlar. İlk doza bağlı ağır hipotansiyon ya da tedavinin kesilmesinden sonra rebound etki görülmesi ile ilgili bulgu yoktur. Tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. Sürekli tedavi ile kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu düzey sürdürülür. Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında vadi ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Randomize, çift kör bir çalışmada günde tek doz kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, AİRA ve hidroklorotiyazid içeren diğer kombinasyonlara göre kan basıncında 24 saat boyunca önemli ölçüde daha etkili ve düzenli azalma ile birlikte daha fazla hastanın kontrol altına alınmasını sağlar. Randomize çift kör çalışmalarda kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında yan etki olarak özellikle öksürüğün görülme sıklığı, ADE inhibitörleri ve hidroklorotiyazid kombinasyonları ile tedaviye göre daha azdır.

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının 275 hastanın plasebo ve 1524 hastanın 32 mg/12.5 mg ve 32 mg/25 mg grubu olarak randomize edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki klinik çalışmada kan basınçlarındaki düşme sırasıyla 22/15 mmHg ve 21/14 mmHg olmuştur ve kombinasyonu oluşturan her bir bileşene göre belirgin olarak daha etkili bulunmuştur.

Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basınçlarının optimum olarak kontrol altına alınamayan 1975 hastanın randomize edildiği, randomize, çift-kör, paralel gruplu bir klinik çalışmada, tedaviye 12.5 mg veya 25 mg hidroklorotiyazid eklenmesi kan basıncında ek düşmelerin elde edilmesi ile sonuçlanmıştır. 32mg/25 mg kandesartan

sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, 32mg/12.5mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonundan belirgin olarak daha etkili bulunmuştur. Ortalama kan basıncı düşmesi 32 mg/25 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile 13/9 mmHg, 32 mg/12.5 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile 16/10 mmHg olarak bulunmuştur.

Kandesartan/hidroklorotiyazid yaş ve cinsiyete bağlı olmaksızın bütün hastalarda aynı etkiyi gösterir.

Bugün için, kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonunun, renal hastalık/nefropati, azalmış sol ventriküler fonksiyon /konjestif kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü sonrasında kullanımına ilişkin veri yoktur.

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir, Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)². Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

| Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı | | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------|------------------|--------------------------------|-----------------|
| Klinik Sonuç | Kardiyovasküler olay oranı | | | Amlodipin vs. plasebo | |
| | No. (%) | | | Risk oranı | P değeri |
| | Amlodipin | Plasebo | Enalapril | (%95 Güven Aralığı -GA) | |
| Primer sonlanım noktası | | | | | |
| Kardiyovasküler istenmeyen etkiler | 110 (16.6) | 151 (23.1) | 136 (20.2) | 0.69 (0.54 – 0.88) | .003 |
| Bireysel bileşenler | | | | | |

| | | | | | |
|--|-----------|------------|-----------|--------------------|------|
| Koroner revaskülarizasyon | 78 (11.8) | 103 (15.7) | 95 (14.1) | 0.73 (0.54 – 0.98) | .03 |
| Anjina Sebebiyle Hospitalizasyon | 51 (7.7) | 84 (12.8) | 86 (12.8) | 0.58 (0.41 – 0.82) | .002 |
| Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü | 14 (2.1) | 19 (2.9) | 11 (1.6) | 0.73 (0.37 – 1.46) | .37 |
| İnme veya geçici iskemik atak | 6 (0.9) | 12 (1.8) | 8 (1.2) | 0.50 (0.19 – 1.32) | .15 |
| Kardiyovasküler ölüm | 5 (0.8) | 2 (0.3) | 5 (0.7) | 2.46 (0.48 – 12.7) | .27 |
| Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon | 3 (0.5) | 5 (0.8) | 4 (0.6) | 0.59 (0.14 – 2.47) | .46 |
| Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest | 0 | 4 (0.6) | 1 (0.1) | NA | .04 |
| Yeni başlamış periferik vasküler hastalık | 5 (0.8) | 2 (0.3) | 8 (1.2) | 2.6 (0.50 – 13.4) | .24 |

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, diüretikler ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2.5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretik olan klortalidon (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51.5), tip 2 diyabet (%36.1), HDL-C <35 mg/dL (%11.6),

elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20.9), sigara içme (%21.9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokart enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0.98 %95 GA [0.90-1.07] p=0.65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10.2 ye karşı %7.7, RR 1.38, %95 GA [1.25-1.52] p<0.001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR0.96 %95 GA [0.89-1.02] p=0,20.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kandesartan sileksetil/amlodipin besilat/hidroklorotiyazid'in birlikte uygulanmasının kombinasyonu oluşturan tıbbi ürün bileşenlerinin her üçünün de farmakokinetiği üzerine klinik olarak belirgin etkisi yoktur.

Emilim:

Kandesartan sileksetil:

Oral uygulandıktan sonra, kandesartan sileksetil ilacın aktif formu olan kandesartan'a dönüşür. Oral kandesartan sileksetil solüsyonunun alınmasından sonra kandesartan'ın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 40'tır. Aynı oral solüsyon ile karşılaştırılan tablet formunun bağıl biyoyararlanımı yaklaşık %34'dür ve çok az değişkenlik gösterir. Dolayısıyla tahmini mutlak biyoyararlanımı %18'dir. Tablet alınmasından sonra ortalama doruk serum konsantrasyonuna (C_{maks}) 3-4 saatte ulaşılır. Kandesartan'ın serum konsantrasyonu, ilacın dozu terapötik doz aralığında artırıldığında, doğrusal olarak artar. Kandesartan'ın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartan'ın serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA), gıda alımından belirgin olarak etkilenmez. Biyoyararlanımı besinlerden etkilenmez.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid alındıktan sonra gastrointestinal yoldan %70'lik bir mutlak biyoyararlanım ile hızla emilir. Yiyecek ile birlikte alındığında emilim hızı %15 artar. Kardiyak yetmezliği ve belirgin ödemi olan hastalarda biyoyararlanım azalabilir.

Amlodipin besilat:

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Dağılım:

Kandesartan sileksetil:

Kandesartan yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%99'dan daha fazla). Kandesartan'ın plazma dağılım hacmi 0.1 L/kg'dır.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid plazma proteinlerine %60 oranında bağlanır. Plazma dağılım hacmi yaklaşık 0.8 L/kg'dır.

Amlodipin besilat:

Dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

In vitro çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97.5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Kandesartan sileksetil:

Mevcut etkileşim çalışmaları, kandesartan'ın CYP2C9 ve CYP3A4 üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir. *In vitro* verilere göre, metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4'e bağlı olan tıbbi ürünler ile kandesartan'ın *in vivo* etkileşimi beklenmez. Kandesartan'ın yarılanma süresi ($t_{1/2}$) yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez. Kandesartan sileksetil, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında kandesartan'ın $t_{1/2}$ 'si değişmez (yaklaşık 9 saat). Kombine preparatın tekrarlanan dozlarından sonra, kandesartan, monoterapiye kıyasla daha fazla birikme özelliği göstermez.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ve hiç değişmeden tamamen glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla atılır. Hidroklorotiyazid'in $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 8 saattir. Oral dozun yaklaşık % 70 kadarı 48 saat içinde idrara geçer. Kandesartan ile birlikte kullanıldığında, hidroklorotiyazid'in $t_{1/2}$ 'si değişmez (yaklaşık 8 saat). Kombine preparatın tekrarlanan dozlarından sonra, hidroklorotiyazid, monoterapiye kıyasla daha fazla birikme özelliği göstermez.

Amlodipin besilat:

Kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7 - 8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Kandesartan sileksetil:

Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten (CYP2C9 ile) sonra atılır.

Kandesartan'ın toplam plazma klerensi yaklaşık 0.37 ml/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0.19 ml/dak/kg'dır. Kandesartan'ın renal eliminasyonu, hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyonu ile gerçekleşmektedir. ¹⁴C-işaretli kandesartan sileksetil'in oral uygulanmasından sonra idrarla dozun yaklaşık %26'sı kandesartan ve %7'si inaktif metabolit olarak, feçesle yaklaşık %56'sı kandesartan ve % 10'u inaktif metabolit olarak atılır.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazidin ortalama plazma yarı-ömrü 5-15 saat aralığında bildirilmiştir. Hidroklorotiyazid metabolize olmadan hızla böbrek yoluyla atılır. Oral dozun en az % 61'i değişime uğramadan 24 saat içinde atılır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan-beyin bariyerinden geçmez ve anne sütünde bulunur.

Amlodipin besilat:

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Kandesartan sileksetil:

Yaşlılarda (65 yaşın üzeri) kandesartan'ın C_{maks} ve EAA değerleri gençlerle karşılaştırıldığında %50 - %80 oranında yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, kandesartan kullanıldıktan sonra yaşlılarda ve gençlerde kan basıncı üzerine olan etki ve istenmeyen etkiler benzerdir (bkz. bölüm 4.2).

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan'ın C_{maks} ve EAA değerlerinde tekrarlanan dozlar sırasında sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 70 artış gözlenmiştir, fakat böbrek fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında $t_{1/2}$ değerlerinde bir değişiklik olmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık % 50 ve %110'dur. Kandesartan'ın $t_{1/2}$ 'si ağır böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, ağır böbrek yetmezliği olanlar ile benzerdir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaları içeren iki adet klinik çalışmanın birinde kandesartan'a ait ortalama EAA değerindeki artış yaklaşık % 20, diğerinde de %80'dir (bkz. Bölüm 4.2). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir deneyim yoktur.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kandesartan'ın EAA değerinde yaklaşık %23 artış olmuştur.

Hidroklorotiyazid :

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazid'in terminal $t_{1/2}$ 'sinde artış vardır.

Amlodipin:

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Renal yetmezliğin derecesi ile, amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişimler bağlantılı değildir. Amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kandesartan ve hidroklorotiyazid

Klinik olarak uygun dozlarda verildiğinde anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesi gözlenmemiştir. Preklinik emniyet çalışmalarında yüksek dozda verilen kandesartan'ın fareler, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda böbrek ve kırmızı kan hücresi parametrelerinde etki yaptığı gözlenmiştir. Kandesartan, kırmızı kan hücresi değerlerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalmaya neden olmuştur. Kandesartan sileksetil ile yapılan hayvan çalışmaları böbrekte geç fetal ve neonatal hasar olduğunu göstermektedir. Mekanizmanın renin-angiotensin-aldosteron sistemi üzerinde farmakolojik etki aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Kandesartan'ın, renal perfüzyonun bozulmasına yol açan hipotansif etkisine sekonder olarak böbrek üzerinde etkileri (interstisyel nefrit, tübüler disfonksiyon, bazofilik tübül, plazma üre ve kreatinin düzeylerinde artış gibi) ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazid'in ilavesi kandesartan'ın nefrotoksitesini artırır. Ayrıca, kandesartan jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartan'ın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin geç döneminde fetotoksite gözlenmiştir. Sıçanlarda, farelerde veya tavşanlarda hidroklorotiyazid'in ilavesinin fetüsün gelişim çalışmalarının neticesine önemli bir etkisi yoktur (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Hem kandesartan hem de hidroklorotiyazid yüksek konsantrasyonlarda/dozlarda genotoksik aktivite göstermektedir. In vitro ve in vivo genotoksite testinden elde edilen sonuçlar, kandesartan ve hidroklorotiyazid'in klinik kullanım şartları altında, herhangi bir mutajenik veya klastojenik aktivitesi olmadığını göstermektedir.

Karsinojenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg /m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite Bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün, dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir

sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Laktoz monohidrat
Düşük süstitü hidroksipropil selüloz (HPC-L)
Poliyeten glikol 6000
Kalsiyum karboksimetilselüloz
Sarı demir oksit
Magnezyum stearat
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102 (Avicel PH 102)
Sodyum nişasta glikolat Tip A (Explotab)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PE/PVDC - Al Blister ile ambalajlanmıştır.
Kutuda 28 tablet halinde.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nobel İlaç Pazarlama ve Sanayii Ltd. Şti.
Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ