

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CO-UCAND 16 mg/12,5 mg tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Kandesartan sileksetil.....16 mg
Hidroklorotiyazid.....12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....73,85 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Çentiğin amacı tabletin eşit yarımlara bölünebilmesi içindir.

Açık sarı renkli, oblong, bir yüzü tek çentikli tabletler

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Kandesartan sileksetil veya hidroklorotiyazid ile monoterapinin yeterli olmadığı primer hipertansiyon (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CO-UCAND'ın önerilen dozu günde bir defa bir tablettir. Kandesartan sileksetil'in ve hidroklorotiyazid'in doz titrasyonu önerilmektedir.

Klinik açıdan uygun olduğu durumlarda monoterapiden doğrudan CO-UCAND tedavisine geçilmesi düşünülebilir. Hidroklorotiyazid monoterapisinden kandesartan sileksetil'e geçişte doz titrasyonu önerilir. Kandesartan sileksetil veya hidroklorotiyazid monoterapisi ile veya düşük dozlarda CO-UCAND ile kan basıncı optimum olarak kontrol altına alınamayan hastalara CO-UCAND verilebilir.

Antihipertansif etkinin büyük bir kısmına, tedavinin başlamasından sonraki 4 hafta içinde ulaşılır.

Uygulama şekli:

Oral yolla uygulanır. Kandesartan'ın biyoyararlanımı yiyecek alımı ile değişmez. Hidroklorotiyazid ve yiyecekler arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim mevcut değildir.

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. Kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dakika/1,73 m² BSA olan hastalarda, CO-UCAND 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). CO-UCAND ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1,73 m² BSA) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

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

Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda CO-UCAND kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in 0-18 yaşları arasındaki çocuklar üzerindeki güvenilirliği ve etkisi belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İntravasküler sıvı azalması olan hastalar:

İntravasküler sıvı azalması olasılığı olan hastalar gibi hipotansiyon riski taşıyan hastalarda kandesartan sileksetil dozunun titre edilmesi önerilmektedir (Bu hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır).

4.3. Kontrendikasyonlar

CO-UCAND 'in içerdiği maddelerden herhangi birine ya da sulfonamid türevi ilaçlara (hidroklorotiyazid sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,

Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon),
Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1,73 m² BSA) olanlarda,
Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisde,
İnatçı hipokalemi ve hiperkalsemisi olanlarda,
Gut'ta,

CO-UCAND ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, ‘diyabetes mellitus’ veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği / Böbrek transplantasyonu:

Bu hasta grubunda, kıvrım diüretikleri, tiazidlere tercih edilmektedir. CO-UCAND, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında, potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid verilmesi ile ilgili deneyim yoktur.

Renal arter stenozu:

ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri gibi, renin-anjyotensin- aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlar, bilateral veya tek taraflı renal arter stenozu olan hastalarda, kan üre miktarını ve serum kreatinin düzeyini artırabilir. Aynı etki, anjyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile de görülebilir.

İntravasküler sıvı kaybı:

Renin-anjyotensin-aldosteron sistemi'ne etki eden diğer ilaçlarda belirtildiği gibi, ağır intravasküler sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda (yakın zamanda fazla miktarda kusmuş olan veya ishal olan hastalarda) semptomatik hipotansiyon oluşabilir. Bu nedenle, bu durum düzeltilmeden CO-UCAND tedavisine başlanması önerilmez (Bu hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır).

Anestezi ve cerrahi:

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

Karaciğer yetmezliği:

Su ve elektrolit dengesinde minör değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden, tiazidler, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda, CO-UCAND 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 CO-UCAND kullanımını önerilmemektedir

Elektrolit dengesizliği:

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).

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, zorlu diürezisi olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektrolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski artabilir.

Kanındaki potasyum seviyesi sürekli düşük olan hastalarda CO-UCAND kullanılmamalıdır.

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

Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid grubu bir diüretikle tedavi glukoz toleransını azaltabilir. Antidiyabetik ilaçların, insülin dahil, dozlarının ayarlanması gerekebilir. Tiyazid tedavisinde gizli *diabetes mellitus* kendini gösterebilir. Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak CO-UCAND'daki tiyazid dozu ile bu etkiler çok azdır. 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 damar tonusu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn. ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan altta yatan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla (AIIRA'ları içeren) tedavide akut hipotansiyon, azotemi, oligüri ya da seyrek olarak akut böbrek yetmezliği gibi etkiler ortaya çıkmaktadır. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya aterosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, kan basıncının aşırı düşmesi, miyokard infarktüsü ya da inmeye neden olabilir. Daha önce felç geçirmiş olan hastalarda, dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

CO-UCAND 'ın antihipertansif etkisi diğer antihipertansifler ile arttırılabilir.

CO-UCAND, laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Gebelik:

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

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bknz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

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

Kalp yetmezliğinde bir ADE-inhibitörü ile eşzamanlı tedavi:

CO-UCAND, bir ADE inhibitörüyle kombine olarak kullanılması durumunda özellikle hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) olmak üzere advers reaksiyon riski artabilir. Bir ADE-inhibitörü, bir mineralokortikoid reseptör antagonisti ve kandesartandan oluşan üçlü kombinasyon önerilmez. Bu kombinasyonlar uzman gözlemi altında kullanılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropati bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte olarak kullanılmamalıdır.

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; etinilöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid ve nifedipindir. 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.

CO-UCAND'ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran ilaçlar (örneğin; heparin sodyum ve trimetoprim/sulfametoksazol kombinasyonu) 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 CO-UCAND alındığında serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir:

- Sınıf Ia 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, ketanserine, 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, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Kanındaki kalsiyum seviyesi sürekli yüksek olan hastalarda CO-UCAND kullanılmamalıdır.

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

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.

Alkol, barbitüratlar veya anesteziklerle birlikte kullanılması postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Alkol kullanıyorsanız CO-UCAND kullanmadan önce doktorunuz ile konuşunuz CO-UCAND kullandığı sırada alkol kullanan bazı kişilerde baygınlık veya baş dönmesi görülebilir.

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.

Aliskiren ile kullanım:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan veya hamile olduğundan şüphelenen hastaların, CO-UCAND kullanımını bir an önce durdurmaları gerekmektedir.

Kandesartan'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CO-UCAND gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. İlacın sağlayacağı yarar, fetus üzerindeki potansiyel riskten fazla ise kullanılabilir. Gebe kadında yaşamı tehdit eden bir durumun tedavisi için gerekiyorsa ya da ciddi bir hastalığın tedavisinde diğer ilaçlar kullanılamıyor veya yetersiz kalıyorsa kullanılabilir.

Gebelik dönemi

CO-UCAND 'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). CO-UCAND kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde CO-UCAND'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).

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 foto-plasental perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fetal veya neonatal etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Kandesartan'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren farelerde kandesartan'ın süte geçtiği gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Anne sütü alan bebeklerdeki advers etki potansiyelinden dolayı emzirme döneminde CO-UCAND kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği/ Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. CO-UCAND ile tedavisi sırasında araç ya da makine kullanırken ara sıra baş dönmesi ya da yorgunluk hali olabileceği akılda tutulmalıdır. Araç ve makine kullanılırken bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

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 en az %1 daha yüksektir.

Bu bölüm boyunca kullanılan sıklıklar: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerle belirlenemeyen):

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-biliyer sistem hastalıkları

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik/baş dönmesi, baş ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (bkz. bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmiler

Göz hastalıkları

Seyrek: Geçici bulanık görme

Bilinmiyor: Akut miyopi, akut aç kapanması glokomu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Anoreksi, iştah kaybı, gastrik irritasyon, diyare, kabızlık
Seyrek: Pankreatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Seyrek: Ateş

Hepato-biliyer sistem hastalıkları

Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Araştırmalar

Yaygın: Kolesterol ve trigliseridlerde artış

Seyrek: BUN ve serum kreatininde artış

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi ve hipokalemi)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Adale spazmı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi

Seyrek: Parestezi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uyku bozuklukları, depresyon, huzursuzluk

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Glikozüri

Seyrek: Renal fonksiyon bozukluğu ve interstisyel nefrit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum hastalıkları (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon

Seyrek: Nekrotizan anjit (vaskülit, kütanoz vaskülit)

Süpheli 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 ve baş dönmesi 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 semptomatik ilaçlar uygulanabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri ve diüretikler
ATC kodu: C09DA06

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi'nin en önemli vazoaktif hormonudur ve hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler bozuklukların fizyopatolojisinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda organ hipertrofisi ve uç organ hasarının patogenezinde 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 düşüşe sebep olur.

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 ve hidroklorotiyazid birlikte 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, AIIRA 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.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in birlikte uygulanmasının kombinasyonu oluşturan tıbbi ürün bileşenlerinin her ikisinin 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. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

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-anjiyotensin-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 fetotoksitate 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* genotoksitate testinden elde edilen sonuçlar, kandesartan ve hidroklorotiyazid'in klinik kullanım şartları altında, herhangi bir mutajenik veya klastojenik aktivitesi olmadığını göstermektedir.

Karsinogenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Polietilen glikol 8000 P
Hidroksipropil selüloz -L
Kalsiyum karboksi metil selüloz
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

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

PVC/PE/PVDC şeffaf folyo- Al Blister
Kutuda 28 ve 84 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.
Saray Mahallesi Akçakoca Sokak No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2014/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-