KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERî 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 12,5 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 154,2 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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:
Kreatinin klerensi ≥30 mL/dakika/1,73 m^2 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). Bu titrasyon TANSİFA PLUS ile sağlanamadığından hafif, orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisinde (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika /1,73 m^2 BSA) kullanılmamalıdır.

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 kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır. Bu doz TANSİFA PLUS ile sağlanamadığından hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisinde kullanılmamalıdır.

Amlodipin için hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj önerileri mevcut değildir; Dolayısıyla doz seçimi temkinli olmalı ve dozaj aralığının alt ucundan başlamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Amlodipinin farmakokinetiği şiddetli hepatik bozuklukta incelenmemiştir. Amlodipin en düşük dozda başlatılmalı ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş yavaş titre edilmelidir.
Şiddetli 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.

Geriyatrik 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 PLUS'ın 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). Bu doz TANSİFA PLUS ile sağlanamadığından intravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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 içerdiği maddelerden herhangi birisine, dihidropiridin türevlerine ya da sulfonamid türevi ilaçlara (hidroklorotiyazid sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1),
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. Bölüm 4.6),
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dak/1,73 m^2 BSA) olanlarda,
- Şiddetli 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 ve hiperkalsemisi olanlarda,
- Gut
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Anuri

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, TANSİFA PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

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/dk), kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid verilmesi ile ilgili deneyim yoktur.

Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle kolere değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

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)

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:
TANSİFA PLUS, 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 blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

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'dır).

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

Eğer ikili blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözlemi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

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). 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 diürezi (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. TANSIFA 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 arttırır 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.

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

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

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).
Adet gören hastalarda gebelik olasılığı düzenli olarak değerlendirilmelidir. Hamilelik sırasında maruz kalma riskini önlemek için uygun bilgiler verilmeli ve / veya uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

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

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

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).

AII Reseptör Antagonistleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile RAAS'ın ikili blokajı:
Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, AIIRA ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

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, droperiodol)
- 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, 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.

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.

Hidroklorotiyazid, serum ürik asit seviyesini arttırabileceği için, gut tedavisinde kullanılan ürikozürik ilaçların (örn. probenesid, sülfinpirazon, allopurinol) dozajında ayarlama yapılması gerekli olabilir. Probenesid veya sülfinpirazon 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: Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantoron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Greyfurt suyu: 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 yatkınlığı 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 ilaçlarların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Takrolimus:
Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimus kan düzeylerinin yükselme riski vardır. Takrolimus toksisitesinin önlenebilmesi için, takrolimus tedavisi gören bir hastaya amlodipin uygulaması yapılırken takrolimus kan düzeylerinin izlenmesi ve uygun olan durumlarda takrolimus için doz ayarlaması yapılması gereklidir.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi:
Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır.
Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. MTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir

Siklosporin:
Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 - %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.

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

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik hastalar
Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirildi.

4.6. Fertilite gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi**:** D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
TANSİFA PLUS'ın, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
TANSİFA PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
TANSİFA PLUS gebelik döneminde kontrendikedir.

TANSİFA PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde TANSİFA PLUS'le tedavi derhal durdurulmalı ve uygun durumlarda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden tıbbi ürünler, gebelikte kullanıldığında fötal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin insan fötotoksisiteye (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

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

Amlodipin'in insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (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 föto-plasental perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fötal veya neonatal etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi
Kandesartanın 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).
Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye 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 PLUS 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥1/10.000, <1/1.000) 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, Bağırsak anjiyoödemi

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/dk) 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, hemoglobin 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: Hiperglisemi, hiperürisemi, elektrolit imbalansı (hiponatremi ve hipokalemi),

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Uyku bozuklukları, depresyon, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi
Seyrek: Parestezi

Göz hastalıkları
Seyrek: Geçici bulanık görme
Bilinmiyor: Akut miyopi, akut açı kapanması glokomu

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon
Seyrek: Nekrotizan anjit (vaskülit, kütanöz vaskülit)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Respiratuvar distres (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)
Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

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

Hepato-biliyer hastalıklar
Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

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

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Glikozüri
Seyrek: Renal fonksiyon bozukluğu ve interstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Halsizlik
Seyrek: Ateş

Araştırmalar
Yaygın: Kolesterol seviyesinde yükselme, trigliserid seviyesinde yükselme
Seyrek: BUN ve serum kreatininde artış

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

Amlodipin:
Güvenlilik profilinin özeti
Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, başağrısı, palpitasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:
Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Uykusuzluk (insomnia), duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon, irritabilite
Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)
Yaygın olmayan: Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi
Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozukluğu (diplopi ve bulanık görme dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)
Yaygın olmayan: Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon da dahil)
Çok seyrek: Miyokart enfarktüsü

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Yüzde kızarma
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Çok seyrek: Vaskülit (nekrotizan anjiitis dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne
Yaygın olmayan: Öksürük, rinit

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil)
Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu
Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (pirürit), deride renk değişikliği, döküntü, eksantem
Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker, eksfoliatif dermatit,
Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık
Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Ayak bileği eklemi şişmesi, kas krampları
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, sırt ağrısı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
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
Çok yaygın: Ödem
Yaygın: Yorgunluk, asteni
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması
İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

Şüpheli advers reakiyonların 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.

TANSİFA PLUS 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 uzaklaştırılamaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile vücuttan ne ölçüde atılabileceği bilinmemektedir.

Amlodipin
Belirtiler
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, ölümle sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Tedavi
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 sonrasına 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: Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), diğer kombinasyonlar
ATC kodu: C09DX06

Kandesartan
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 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.

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 alınırsa, 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 10/8,7 mmHg'dir (kan basıncındaki düşüş farkı 3,1/1,8 mmHg, p< 0,000l/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-aldesteron sistemini bloke eden medikal ürünlerin belirgin antihipertansif etkisi, siyah tenli hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) siyah tenli olmayan hastalara gore 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 gore önemli ölçüde daha azdır (14,4/ 10,3 mmHg / 19/ 12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Kandesartan, renal vasküler direnci ve filtrasyon fraksiyonunu azaltırken böbreğin kan akımını arttırır, glomerüler filtrasyon hızını ya arttırır 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).

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 blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da son-organ hasarı ile birlikte seyreden Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D 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 AIIRA 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 ARIIA tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, 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, 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.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak

kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

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. 32 mg/25 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, 32 mg/12,5 mg 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

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. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolleri dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığında, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.
2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını artırmaktadır.

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

	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			**Amlodipin vs. plasebo**	
Klinik Sonuç	**Amlodipin**	**Plasebo**	**Enalapril**	**Risk oranı (%95 Güven Aralığı GA)**	***P* değeri**
Primer sonlanım noktası					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
Bireysel bileşenler					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resüsitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	UD	0,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

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 (ADE) 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 ADE inhibitörleri, digital 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 lisinoprili (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretiği 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 terapi 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: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20.

Amlodipinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerine uzun dönem etkileri çalışılmamıştır. Yetişkin dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocukluk döneminde amlodipin tedavisinin uzun dönem etkisi de gösterilmemiştir.

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. ^{14}C-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. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık %50 ve %110'dur. Kandesartan'ın $t_{1/2}$'si şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, şiddetli 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). Şiddetli 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 değişmeler bağlantılı değildir. Amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Pediyatrik hastalarda kullanımı:
Günde bir veya iki kez olacak şekilde 1,25 ila 20 mg arasında amlodipin alan 1 ile 17 yaş arası (34 hasta 6-12 yaş arası ve 28 hasta 13-17 yaş arası) 74 hipertansif çocukta bir popülasyon farmakokinetik çalışması yapılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda ve 13-17 yaş arasındaki adolesanlarda tipik oral klerens (CUF) sırasıyla erkeklerde 22,5 ve 27,4 L/saat ve dişilerde 16,4 ve 21,3 L/saat olarak bulunmuştur. Bireyler arası maruziyette yüksek değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaş altındaki çocuklarda raporlanan veriler sınırlıdır.

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 fötal 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 nefrotoksisitesini artırır. Ayrıca, kandesartan jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartan'ın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin geç döneminde fetotoksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda, farelerde veya tavşanlarda hidroklorotiyazid'in ilavesinin fetüsün gelişim çalışmalarının neticesine önemli bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.6).

Hem kandesartan hem de hidroklorotiyazid yüksek konsantrasyonlarda/dozlarda genotoksik aktivite göstermektedir. In vitro ve in vivo genotoksisite 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 /m^2 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/m^2 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 (inek sütü kaynaklı)
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz (HPC-L)
Polietilen 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

2015/577

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.08.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ