KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENSART PLUS 32 mg/12.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Kandesartan sileksetil	32 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (SD) (sığır sütünden elde edilen) 149,5mg
Laktoz granül (FP) (sığır sütünden elde edilen) 12,28mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Sarı renkli, oval, bikonveks, her iki yüzü çentikli tablettir.
Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kandesartan sileksetil veya hidroklorotiyazid 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:

TENSART PLUS'ın önerilen dozu günde bir defa bir tablettir.

Kandesartan sileksetilin ve hidroklorotiyazidin doz titrasyonu önerilmektedir.

Klinik açıdan uygun olduğu durumlarda monoterapiden doğrudan TENSART PLUS tedavisine geçilmesi düşünülebilir. Hidroklorotiyazid monoterapisinden kandesartan sileksetile geçişte doz titrasyonu önerilir. Kandesartan sileksetil veya hidroklorotiyazid monoterapisi ile veya düşük dozlarda TENSART PLUS ile (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1) kan basıncı optimum olarak kontrol altına alınamayan hastalara TENSART PLUS verilebilir.

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

Uygulama şekli:
Oral yolla uygulanır. Kandesartanın 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 loopdiüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. Kreatinin klerensi ≥30 ml/dakika/1.73 m^2 BSA olan hastalarda, TENSART PLUS tedavisine geçilmeden önce kandesartan sileksetil dozu titre edilmelidir (hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetilin önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır). TENSART PLUS ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1.73 m^2 BSA) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda TENSART PLUS kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
TENSART PLUS'ın 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 sileksetilin önerilen başlangıç dozu olarak 4 mg'dır).

4.3 Kontrendikasyonlar
TENSART PLUS'ın 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 m^2 BSA) olanlarda,
- Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestaz durumunda,
- İnatçı hipokalemi ve hiperkalsemisi olanlarda,
- Gutta,

- TENSART PLUS 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, loopdiüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. TENSART PLUS, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında, potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara TENSART PLUS verilmesi ile ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, TENSART PLUS ile tedavi edilen duyarlı hastalarda böbrek fonksiyonunda değişiklikler beklenebilir (bkz. Bölüm 4.3).

Renal arter stenozu:
ADE inhibitörleri gibi, renin-anjiyotensin- 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, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de görülebilir.

İntravasküler sıvı kaybı:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine 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 TENSART PLUS tedavisine başlanması önerilmez (Bu hastalarda kandesartan sileksetilin 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 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, tiyazidler, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. TENSART PLUS’ın karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Melanom dışı deri kanseri:
Danimarka Ulusal Kanser Arşivi'ne dayanılarak yürütülen iki epidemiyolojik olgu kontrol çalışmasında artan birikimsel hidroklorotiyazid dozu maruziyetine bağlı melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid'in ışığa duyarlılığı artıcı etkileri melanom dışı cilt kanseri için olası bir mekanizma oluşturabilir.
Hidroklorotiyazid alan hastalara melanom dışı cilt kanseri konusunda bilgi verilmeli ve derilerini herhangi bir yeni lezyon açısından düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal hekime bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Deri kanseri riskini en aza indirmek için hastalara güneş ışığına ve UV ışınlarına maruziyetlerini sınırlama ve güneşe çıkarken yeterli koruma önlemlerini almaları gibi olası önleyici tedbirler önerilmelidir. Şüpheli deri lezyonları potansiyel olarak biyopsilerin histolojik incelemeleri de dahil olmak üzere derhal incelenmelidir. Daha önce melanom dışı cilt kanseri yaşamış hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının yeniden değerlendirilmesi gerekebilir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8).

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve kapalı açılı glokom:
Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, koroidal efüzyon ile birlikte görme alanı kusuru, geçici miyopi ve akut kapalı açılı glokom ile sonuçlanan kendine özgü bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrının akut başlangıcını içerir ve genellikle tedavinin başlamasından sonra saatler ila haftalar içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut kapalı açılı glokom kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını olabildiğince çabuk kesmektir. Göz içi basıncı kontrolsüz bırakılırsa, acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin değerlendirilmesi gerekebilir. Akut kapalı açılı glokom gelişimi için risk faktörleri, sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

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, TENSART 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 TENSART PLUS kullanımı önerilmemektedir.

Elektrolit Dengesizliği:
Uygun aralıklarla serum elektrolit düzeyleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hidroklorotiyazidi 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 diürezi olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski artabilir.

Kanındaki potasyum seviyesi sürekli düşük olan hastalarda TENSART PLUS kullanılmamalıdır.

Özellikle kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetil ile tedavi hiperkalemiye neden olabilir. TENSART PLUS'ın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla eşzamanlı kullanımı, TENSART PLUS ve ADE inhibitörleri, aliskiren potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn.heparin sodyum, trimetoprim/sulfametoksazolkombinasyonu) 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 TENSART PLUS'daki 12,5 mg'lık tiyazid dozu ile bu etkiler çokazdır. 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.

Bağırsak anjiyoödemi:
Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [TENSART PLUS 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, TENSART PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

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 (ARB(Anjiyotensin Tip II reseptör

antagonisti)'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.

Hidroklorotiyazide 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 eritamatozus* aktif hale gelebilir veya alevlenebilir.

TENSART PLUS'ın antihipertansif etkisi diğer antihipertansifler ile arttırılabilir.

Gebelik:
Gebelik sırasında anjiyotensin Tip II reseptör antagonistleri (ARB) ile tedaviye başlanmamalıdır. ARB tedavisinin devamlılığı gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanımda güvenliği kanıtlanmış başka antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, ARB'ler 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:
TENSART 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 blokerleri birlikte olarak kullanılmamalıdır.

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, TENSART PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

TENSART PLUS, laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon 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; etinilöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid ve nifedipindir. Bu çalışmalarda klinik olarak önemli bir farmakokinetik etkileşim belirlenmemiştir.

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

TENSART PLUS'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 TENSART PLUS alındığında serum potasyum düzeylerinin 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, sisapirid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV)

ADE inhibitörleri veya hidroklorotiyazid ile lityumun birlikte kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki anjiyotensin

II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile de görülebilir. Kandesartan ve hidroklorotiyazidin, lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Birlikte kullanılması gerektiğinde serum lityum düzeylerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin aynı anda NSAİ (non-steroidal anti- inflamatuar) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilikasit (>3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİ İlaçlar) ile birlikte kullanılması antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, anjiyotensin II reseptör antagonistleri 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.

Hidroklorotiyazidin 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 TENSART PLUS 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, amantadinin 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 TENSART PLUS kullanmadan önce doktorunuz ile konuşunuz. TENSART PLUS 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-tip komplikasyonlarını 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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Bu popülasyona özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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, TENSART PLUS kullanımını bir an önce durdurmaları gerekmektedir.

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

TENSART PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3). TENSART PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde TENSART PLUS'la 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 fötotoksisitesine (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.

Hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etki olmaksızın azalmış plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyon görülme riski nedeniyle, hidroklorotiyazid gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, başka hiçbir tedavinin kullanılamadığı nadir durumlar haricinde, gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar):

TENSART PLUS'ın emzirme sırasında kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut olmadığından TENSART PLUS tavsiye edilmemektedir ve özellikle de bir yenidoğanın veya preterm bebeğin emzirildiği durumlarda daha iyi dökümante edilmiş güvenlilik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid anne sütüne az miktarda geçer. Yoğun diüreze neden olan yüksek dozlardaki tiyazidler süt üretimini inhibe edebilir. TENSART PLUS'ın emzirme sırasında kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TENSART PLUS'ın araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. TENSART PLUS 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. Advers olaylara bağlı olarak tedaviden geri çekilme oranları Kandesartan sileksetil/Hidroklorotiyazid (%2,3-3,3) ve plasebo (%2,7-4,3) için benzer olmuştur.

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, kansedartan sileksetil ile advers reaksiyonların görülme sıklığı en az %1 daha yüksektir.

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

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 hastalıkları
Çok seyrek: Öksürük, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar
Çok seyrek: Bulantı, bağırsak anjiyoödemi
Bilinmiyor: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, anormal hepatik fonksiyon veya hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4)
Aşağıda belirtilen yan etkiler hidroklorotiyazid ile monoterapide genellikle 25 mg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar Bilinmiyor: Melanom dışı deri kanseri* (Bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistem hastalıklar
Seyrek: Lökopeni, nötropeni/ agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıklar
Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

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

Psikiyatrik hastalıkları
Seyrek: Uyku bozuklukları, depresyon, huzursuzluk

Sinirsistemihastalıkları Yaygın:
Sersemlik, baş dönmesi Seyrek:
Parestezi

Göz hastalıkları
Seyrek: Geçici bulanık görme
Bilinmiyor: Akut miyopi, akut kapalı açılı glokom, koroidal efüzyon

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: Kardiyak aritmiler

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Solunum hastalıkları (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)

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

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz
Bilinmiyor: Sistemik lupus eritamatozus, kütanoz lupus eritamatozus

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Adale spazmı

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 ve trigliseridlerde artış
Seyrek: BUN ve serum kreatininde artış

Seçili istenmeyen etkilerin açıklaması
Melanom dışı deri cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak, hidroklorotiyazid ile melanom dışı deri kanseri arasında doza bağlı birikimsel bir ilişki gözlenmiştir(ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)''ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Semptomlar:
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.

Tedavi:
TENSART 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri +diüretikler
ATC kodu: C09D A06

Etki mekanizması:
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 (AT_1) aracılığıyla olur.

Farmakodinamik etkiler:
Kandesartan sileksetil, gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartana dönüşen bir ön ilaçtır. Kandesartan, AT_1 reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) 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 sileksetilin 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 (AT_1) reseptörleri blokajı, plazma renin düzeylerinde, anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Hafif ve orta derecede hipertansiyonlu (SKB 160-179 mmHg ve/veya DKB 90-99 mmHg)

4937 yaşlı hastada (70-89 yaş, % 21'i 80 yaş veya üzeri), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartanın 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 enfarktüsü) 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).

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.

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, hidroklorotiyazidin uzun süre kullanımının kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir.

Kandesartan ve hidroklorotiyazid birlikte kullanıldığında aditif antihipertansif etki gösterirler.

Hipertansif hastalarda, TENSART PLUS , 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 bulgular yoktur. Tek doz kullanımı 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. TENSART PLUS'ın 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 TENSART PLUS , anjiyotensin II reseptör antagonisti ve hidroklorotiyazid içeren diğer kombinasyonlara göre kan basıncında 24 saat boyunca önemli ölçüde daha etkili ve düzenli ile birlikte daha fazla hastanın kontrol altına alınmasını sağlar. Randomize çift kör çalışmalarda kandesartansileksetil/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. 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.

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 özellikler

Genel özellikler

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazidin 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 kandesartana dönüşür. Oral kandesartan sileksetil solüsyonunun alınmasından sonra kandesartanın 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_{max}) 3-4 saatte ulaşılır. Kandesartanın serum konsantrasyonu, ilacın dozu terapötik doz aralığında artırıldığında, doğrusal olarak artar. Kandesartanın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartanın 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). Kandesartanın 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:

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

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazidin yarılanma süresi ($t_{1/2}$) yaklaşık 8 saattir. Oral dozun yaklaşık % 70 kadarı 48 saat içinde idrara geçer. Kandesartan ile birlikte kullanıldığında, hidroklorotiyazidin yarılanma süresi 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.

Kandesartanın toplam plazma klerensi yaklaşık 0.37 ml/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0.19 ml/dak/kg'dır. Kandesartanın renal eliminasyonu, hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon iledir. ^{14}C-işaretli kandesartan sileksetilin 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:
Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ve neredeyse tamamen değişmemiş bir madde olarak glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon yoluyla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Kandesartan sileksetil:
Yaşlılarda (65 yaşın üzeri) kandesartanın C_{max} 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 kandesartanın C_{max} 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. Kandesartanın yarılanma süresi ağır böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki kata 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 kandesartana 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 kandesartanın EAA değerinde yaklaşık %23 artış olmuştur.

Hidroklorotiyazid:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazidin terminal yarılanma süresinde 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 kandesartanın 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. Kandesartanın, 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. Hidroklorotiyazidin ilavesi kandesartanın nefrotoksisitesini artırır. Ayrıca, kandesartan jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartanın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin geç döneminde fetotoksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda, farelerde veya tavşanlarda hidroklorotiyazidin 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 hidroklorotiyazidin klinik kullanım şartları altında, herhangi bir mutajenik veya klastogenik aktivitesi olmadığını göstermektedir.

Karsinojenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Laktoz granül (sığır sütü)
Mısır nişastası
Makrogol (PEG 6000 Mikronize)
Kalsiyum karmelloz
Hidroksipropil selüloz
Sarı demir oksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/PVDC-Alüminyum Folyo (28 ve 84 tablet)

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0212 – 366 84 00
Faks No: 0212 – 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI
2018/587

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 18.10.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
05.04.2026