

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TANSİFA 16 mg/5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kandesartan sileksetil	16 mg
Amlodipin besilat	6,945mg (5 mg amlodipine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	83,350 mg
Sodyum nişasta glikolat	8,000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzü pembe ve "16" baskılı, diğer yüzü beyaz ve "5" baskılı oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde 1 tablettir. Klinik açıdan uygun olduğunda, doğrudan monoterapiden sabit dozlu kombinasyona geçilebilir. Uyum için ayrı tabletler halinde kandesartan ve amlodipin alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren TANSİFA'ya geçebilirler.

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

Uygulama şekli:

TANSİFA günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karına alınabilir. TANSİFA'nın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz hastaları da dahil böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen kandesartan başlangıç dozu günde bir defada 4 mg'dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Çok ağır ya da son evrede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 15 mL/dakika) kandesartan kullanımı ile ilgili klinik deneyimler sınırlıdır.

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

Tek başına kandesartan veya amlodipin ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda kontrollü şekilde monoterapiden sabit dozlu kombinasyona geçilebilir. Hangi dozda TANSİFA 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 önerilen kandesartan başlangıç dozu günde bir defada 4 mg'dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanabilir. Tek başına kandesartan veya amlodipin ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda kontrollü şekilde monoterapiden sabit dozlu kombinasyona geçilebilir. Hangi dozda TANSİFA kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek veya daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

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

TANSİFA ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:

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

Siyah ırktan hastalarda kullanım:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- TANSİFA'nın içerdiği maddelerden herhangi birisine ya da dihidropiridin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm 4.6).
- Ağır karaciğer yetmezliği ve / veya kolestazis
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- 1 yaş altı çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden diğer ilaçlarla olduğu gibi, TANSİFA ile tedavi edilen duyarlılığı yüksek hastalarda renal fonksiyon değişiklikleri beklenebilir.

TANSİFA, böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda kullanıldığında, serum potasyum ve kreatinin düzeyleri, düzenli olarak ölçülmelidir. Çok ağır ya da son evrede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 15mL/dak.) kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda, kan basıncı yakından izlenerek TANSİFA dozu dikkatle titre edilmelidir.

Kalp yetmezliği hastalarının değerlendirilmesi için özellikle 75 yaşın üzerindeki ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonları düzenli olarak incelenmelidir. TANSİFA dozu titre edilirken serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Kalp yetmezliğindeki klinik çalışmalar serum kreatinin düzeyi >265 µmol/L (>3 mg/dL) olan hastaları kapsamamaktadır.

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

Kalp yetmezliği:

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

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

Kalp yetmezliğinde diğer ADE inhibitörleri ile birlikte kullanım:

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hepatik yetmezlikte amlodipine maruziyet artar. Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda TANSİFA dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Amlodipin en düşük dozda başlanmalı ve doz dikkatli bir şekilde arttırılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Hemodiyaliz:

Diyaliz sırasında, plazma hacminin düşmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive edilmesi sonucu kan basıncı, anjiyotensin II tip I (AT₁) - reseptör blokajına karşı özellikle hassas olabilir. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında kan basıncı yakından izlenerek TANSİFA dozu dikkatle titre edilmelidir.

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.

Böbrek transplantasyonu:

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara TANSİFA verilmesi ile ilgili hiçbir deneyim yoktur.

Hipotansiyon:

Kalp yetmezliği hastaları TANSİFA ile tedavi edilirken hipotansiyon gelişebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek doz diüretik kullanan intravasküler sıvı kaybı olan hipertansif hastalarda da hipotansiyon görülebilir. Tedaviye başlarken dikkatli olunmalı ve hipovolemi düzeltilmelidir.

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 kardiyomiyopati hastalarda, TANSİFA 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 kullanımı önerilmemektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarla olan deneyimlere göre kandesartan'ın potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn.heparin) birlikte kullanımı, hipertansif hastalarda serum potasyum düzeylerini artırabilir.

TANSİFA ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında hiperkalemi görülebilir.

TANSİFA ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında, özellikle ADE inhibitörleri ve spironolakton gibi potasyum tutucu diüretiklerle (örn. spironolakton) birlikte kullanıldığında serum potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Bir ADE inhibitörü, bir potasyum tutucu diüretik (örn. spironolakton) ve TANSİFA'nın kombinasyonu önerilmemektedir ve sadece dikkatli bir potansiyel fayda ve risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

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.

Kandesartan'ın antihipertansif etkisi, bir antihipertansif ajan olarak veya diğer bir endikasyon için reçete edilmiş olsa bile, kan basıncının düşürücü özelliği olan diğer medikal ilaçlar 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 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, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

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

Gebelik:

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

Sodyum

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TANSİFA, içeriğindeki magnezyum nedeniyle tetrasiklinlerin emilimini azaltabilir. Dolayısıyla eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Kandesartan:

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

TANSİFA’nın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran tıbbi ürünler (örneğin; heparin) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımında, serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki AIIRA ile de görülebilir. Kandesartan’ın lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeylerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

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

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, AIIRA ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği 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.

Aliskiren ile kullanım:

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

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi:

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

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

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

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

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

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi:

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

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

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan 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:

Karaciğer/ böbrek yetmezliği:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Kandesartan'ın 18 yaşına kadar olan çocukların hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

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

Laktasyon dönemi

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

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 fertilesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (Bkz Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Kandesartan:

Kontrollü klinik çalışmalarda istenmeyen etkilerin hafif ve geçici olduğu ve plasebo ile kıyaslanabilir olduğu görülmüştür. Yan etkilerin görülme sıklığının doz ve yaşla bir ilişkisi yoktur. Kandesartan sileksetil'in yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları (% 3.1), plasebo (% 3.2) ile benzerdir.

Klinik çalışmalardan elde edilmiş toplam verilerin analizinde, kandesartan ile sık görülen advers olaylar aşağıda gösterilmiştir. Bu advers olaylar, plasebodan en az %1 oranında daha fazla sıklıkta görülmesi esasına göre listelenmiştir. Buna göre, en yaygın raporlanan yan etki reaksiyonları sersemlik/vertigo, baş ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonudur.

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik/ vertigo, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-biliyer 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 sistemi 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)

Laboratuvar Bulguları:

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

Amlodipin:

Güvenlilik profilinin özeti

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

Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:

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

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

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

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları

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

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

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

Göz bozuklukları

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

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

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

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit (nekrotizan anjitis dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

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

Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

Hepato-bilier bozukluklar

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Ayak bileği eklemi şişmesi

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

Böbrek ve idrar bozuklukları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

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

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması, hepatik enzimlerde artma

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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

Kandesartan:

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

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. Bu önlemlerin de yetersiz olduğu durumlarda semptomimetik ilaçlar uygulanabilir. Kandesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Amlodipin:

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

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

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

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

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat 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: Kandesartan ve amlodipin
ATC kodu: C09DB07

Kandesartan

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin en önemli vazoaktif hormonudur ve hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler bozuklukların fizyoterapisinde önemli rol oynar. Aynı zamanda uç organ hasarı ve hipertrofinin patogenezinde de önemli

rolü vardır. Anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri AT₁ reseptörü aracılığı ile olur.

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

Kandesartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çeviren ve bradikinin parçalayan ADE'yi inhibe etmez. Bradikinin, P maddesi veya ADE üzerine etkisi yoktur. ADE inhibitörleri ile kandesartan'ın karşılaştırıldığı kontrollü klinik deneylerde, öksürük, kandesartan sileksetil alan hastalarda daha az görülmüştür. Kandesartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. AT₁ reseptörleri antagonizması, plazma renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlara 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 sileksetil'in 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 sileksetil'in günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında çukur ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli 1268 hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13.1/10.5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10.0/8.7 mmHg'dır (kan basıncındaki düşüş farkı 3.1/1.8 mmHg, p< 0.0001/p<0.0001).

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

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

Kandesartan, renal vasküler direnci ve filtrasyon fraksiyonunu azaltırken böbreğin kan akımını artırır, glomerüler filtrasyon hızını ya artırır ya da hiç etki göstermez. Tip II *diabetes mellitus* ve mikroalbuminüri 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, kandesartan'ın diyabetik nefropatinin ilerlemesi üzerine etkisine ilişkin veri yoktur.

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4937 yaşlı hastada (70-89 yaş; %21 80 yaşında veya daha üstü), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartan sileksetil'in 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 sileksetil veya plasebo gruplarına gerektiğinde başka bir antihipertansif tedavi eklenmiştir. Kan basıncı, kandesartan grubunda 166/90 mmHg'dan 145/80 mmHg'ya, kontrol grubunda ise 167/90 mmHg'dan 149/82 mmHg'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).

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.

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 yanı sıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı

Klinik Sonuç	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			Amlodipin vs. plasebo	
	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)	.003
Bireysel bileşenler					

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

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

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

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

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, 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 (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretigi 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Kandesartan

Genel özellikler

Emilim:

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.

Kandesartan'ın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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 esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten sonra atılır. Kandesartan'ın terminal $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez.

Eliminasyon:

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 sekresyon ile gerçekleşir. C¹⁴ işaretli kandesartan sileksetil'in oral uygulanmasından sonra dozun yaklaşık %26'sı idrarla kandesartan olarak, %7'si inaktif metabolit olarak, yaklaşık %56'sı da feçeste kandesartan olarak ve % 10'u inaktif metabolit olarak atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik:

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

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

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaları içeren iki adet klinik çalışmanın birinde 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.

Amlodipin

Genel özellikler

Emilim:

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:

Dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

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

Biyotransformasyon:

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:

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda kullanımı:

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

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kandesartan

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

jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartan'ın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda, terapötik dozlarda kullanılan kandesartan'ın renal jukstaglomerüler hücrelerinde hiperplazi/hipertrofi ile ilişkisi gözlenmemiştir.

In vitro ve *in vivo* mutajenite testlerinde, klinik kullanımda kandesartan'ın mutajenik ve klatojenik etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Karsinogenesiteye 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.

Karsinogenez

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

Mutajenez

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

Fertilite Bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Laktoz monohidrat
Hidroksipropil selüloz L (HPC-L)
Polietilen glikol 6000
Kalsiyum karboksimetil selüloz
Kırmızı demir oksit
Magnezyum stearat

Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum nişasta glikolat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°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

2015/343

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--