

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	149.5 mg
Laktoz granül	12.28 mg
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 monoterapisi ile kan basıncının optimal olarak kontrol altına alınamadığı esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

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 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 kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. Kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dakika/1.73 m² vücut yüzey alanı (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 m² 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).

TENSART PLUS ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda 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.

Geriatrik 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 m² BSA) olanlarda,

Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazide,

İnatçı hipokalemi ve hiperkalsemisi olanlarda,

Gut'ta kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek Yetmezliği / Böbrek transplantasyonu:

Bu hasta grubunda, kıvrım diüretikleri, tiazidlere 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 deneyim yoktur.

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 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, tiazidler, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. TENSART PLUS'ın karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda, 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, brisk diürezi olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski artabilir.

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

Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.

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. TENSART PLUS'ın içerdiği dozlarda bu etkiler az gözlenmiştir. Tiyazid diüretikler serum ürik asit konsantrasyonunu artırır ve yatkın hastalarda guta neden olabilir.

Işığa duyarlılık:

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

Genel:

Böbrek fonksiyonları ve damar tonusu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn.ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan altta yatan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer tıbbi ürünlerde (AIIRA (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.

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 eritematosus* aktif hale gelebilir veya alevlenebilir.

TENSART PLUS'ın antihipertansif etkisi diğer antihipertansifler ile arttırılabilir.

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

Gebelik:

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

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 ilaçlarla (örn., diğer kaliüretik 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) 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 Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, simemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpirid, tiapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğer (örn. bepridil, 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- inflamatuvar) 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, 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.

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, barbitüratlar veya anesteziklerle birlikte kullanılması postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

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

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

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

Siklosporin ile birlikte tedavi hiperürisemi ve gut-tip komplikasyonlarını arttırabilir.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik dönemi

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 fetal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin insan fetotoksitesine (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 foeto-plasental perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fetal veya neonatal etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Kandesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren farelerde kandesartanın süte geçtiği gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Anne sütü alan bebeklerdeki advers etki potansiyelinden dolayı emzirme döneminde TENSART PLUS kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

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. Kandesartan sileksetilin yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakma oranları (%2.3- 3.3), plasebo (% 2.7- 4.3) ile benzerdir.

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

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-bilier sistem hastalıkları:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

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.

Kan ve lenf sistem hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uyku bozuklukları, depresyon, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, baş dönmesi

Seyrek: Parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Geçici bulanık görme

Bilinmiyor: Akut miyopi, akut açı kapanması glokomu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon

Seyrek: Nekrotizan anjit (vaskülit, kütanöz vaskülit)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal 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, kütanoz *lupus eritematosus* benzeri reaksiyonlar, kütanoz *lupus eritematosus*'un yeniden aktive olması

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu 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

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

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.

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 semptomatik ilaçlar uygulanabilir.

Kandesartan hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile vücuttan ne ölçüde atılabileceği bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri +diüretikler

ATC kodu: C09D A06

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

Kandesartan sileksetil, gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartana dönüşen bir ön ilaçtır. Kandesartan, AT₁ 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 (AT₁) reseptörleri antagonizması, plazma renin düzeylerinde, anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur.

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4937 yaşlı hastada (70-89 yaş, % 21'i 80 yaş veya üzeri), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) 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).

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, kandesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu, 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. Kandesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun 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. Randomize, çift kör bir çalışmada günde tek doz kandesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu, günde tek doz 50 mg/12.5 mg losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun sağladığından önemli ölçüde daha fazla kan basıncı düşüşü ile birlikte daha fazla sayıda hastanın kontrol altına alınmasını sağlamıştır. Randomize çift kör çalışmalarda kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında yan etki olarak özellikle öksürüğün görülme sıklığı, ADE inhibitörleri ve hidroklorotiyazid kombinasyonları ile tedaviye göre daha azdır.

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının 275 hastanın plasebo ve 1524 hastanın 32 mg/12,5 mg ve 32 mg/25 mg grubu olarak randomize edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki klinik çalışmada kan basınçlarındaki düşme sırasıyla 22/15 mmHg ve 21/14 mmHg olmuştur ve kombinasyonu oluşturan her bir bileşene göre belirgin olarak daha etkili bulunmuştur.

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

5.2. Farmakokinetik özellikleri

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_{maks}) 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:

Kandesartansileksetil:

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:

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ve hiç değişmeden tamamen glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla atılır. 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 ile olur. ¹⁴C-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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Kandesartan sileksetil:

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

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartanın 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. 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 fetal 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 nefrotoksitesini artırır. Ayrıca, kandesartan jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi gelişmesine neden olmuştur. Bu değişikliklere kandesartanın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin geç döneminde fetotoksite gözlenmiştir. Sıçanlarda, farelerde veya tavşanlarda hidroklorotiyazidin ilavesinin fetüsün gelişim çalışmalarının neticesine önemli bir etkisi yoktur (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).

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

Al/Al blister (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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne 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