

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CANTAB PLUS 16 mg/12,5 mg tablet

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

**Yardımcı maddeler:**

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Çentiğin amacı tabletin eşit yarımlara bölünebilmesi içindir.

Açık sarı renkli, oblong, bir yüzü tek çentikli tabletler

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1.Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

CANTAB PLUS'ın önerilen dozu günde bir defa bir tablettir. Kandesartan sileksetil'in ve hidroklorotiyazid'in doz titrasyonu önerilmektedir.

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

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

**Uygulama şekli:**

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

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

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> BSA olan hastalarda, CANTAB PLUS tedavisine geçilmeden önce kandesartan sileksetil dozu titre edilmelidir (hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır). CANTAB PLUS ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $< 30$  ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> BSA) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Karaciğer yetmezliği:**

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

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

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**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 sileksetil'in önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

CANTAB 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<sup>2</sup> BSA) olanlarda,  
Ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisde,  
İnatçı hipokalemi ve hiperkalsemisi olanlarda,  
Gut'ta,

CANTAB PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, 'diabetes mellitus' veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Akut Solunum Toksisitesi

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

##### Böbrek yetmezliği / Böbrek transplantasyonu:

Bu hasta grubunda, kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilmektedir. CANTAB PLUS, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında, potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

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

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

##### Renal arter stenozu:

ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) 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 (AIIRA) ile de görülebilir.

##### İntravasküler sıvı kaybı:

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

##### Anestezi ve cerrahi:

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

Karaciğer yetmezliği:

Su ve elektrolit dengesinde minör değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden, tiyazidler, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in 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 kardiyomiyopati hastalarda, CANTAB 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 CANTAB PLUS kullanımı önerilmemektedir

Elektrolit dengesizliği:

Serum elektrolit düzeyleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hidroklorotiyazid de içeren tiyazidler sıvı ya da elektrolit dengesizliklerine sebep olurlar (hiperkalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi ve hipokloremik alkaloz).

Tiyazid diüretikleri, kalsiyumun atılımını azaltır ve aralıklı ve hafif yükselmiş serum kalsiyum konsantrasyonlarına neden olabilirler.

Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin bir işareti olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi kesilmelidir.

Hidroklorotiyazid doza bağlı olarak idrarla potasyum kaybını artırır ve hipokalemi oluşur. Hidroklorotiyazid'in bu etkisi, kandesartan sileksetil ile birlikte kullanıldığında daha az olmaktadır. Karaciğer sirozu olan hastalarda, zorlu diürezi olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektrolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski artabilir.

Kanındaki potasyum seviyesi sürekli düşük olan hastalarda CANTAB PLUS kullanılmamalıdır.

Özellikle kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetil ile tedavi hiperkalemiye neden olabilir. CANTAB PLUS'ın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla eşzamanlı kullanımı, CANTAB PLUS ve ADE inhibitörleri, aliskiren, potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum, trimetoprim/sulfametoksazol kombinasyonu) birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerini artırabilir. Potasyum düzeyleri gerektiği şekilde izlenmelidir.

Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid grubu bir diüretikle tedavi glukoz toleransını azaltabilir. Antidiyabetik ilaçların, insülin dahil, dozlarının ayarlanması gerekebilir. Tiyazid tedavisinde gizli *diabetes mellitus* kendini gösterebilir. Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Ancak CANTAB PLUS'daki tiyazid dozu ile bu etkiler çok azdır. Tiyazid diüretikler serum ürik asit konsantrasyonunu artırır ve yatkın hastalarda guta neden olabilir.

Işığa duyarlılık:

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

Genel:

Böbrek fonksiyonları ve damar tonusu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn. ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan altta yatan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla (AIIRA'ları içeren) tedavide akut hipotansiyon, azotemi, oligüri ya da seyrek olarak akut böbrek yetmezliği gibi etkiler ortaya çıkmaktadır. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik

kalp hastalığı veya aterosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, kan basıncının aşırı düşmesi, miyokard infarktüsü ya da inmeye neden olabilir. Daha önce felç geçirmiş olan hastalarda, dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

CANTAB PLUS'ın antihipertansif etkisi diğer antihipertansifler ile arttırılabilir.

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

Gebelik:

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

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

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

CANTAB 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.

#### Bağırsak anjiyoödem:

Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödem bildirilmiştir [CANTAB 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 anjiyoödem teşhisi konulursa, CANTAB PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

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

CANTAB 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 CANTAB PLUS alındığında serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, simemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpirid, tiapirid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, ketanserine, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin IV)

ADE inhibitörleri veya hidroklorotiyazid ile lityumun birlikte kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki AIIRA ile de görülebilir. Kandesartan ve hidroklorotiyazid'in, lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Birlikte kullanılması gerektiğinde serum lityum düzeylerinin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

AIIRA'ların aynı anda NSAİ (non-steroidal antiinflatuvar) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilikasit (>3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİ ilaçlar) ile birlikte

kullanılması antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, AIIRA ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetersizliği de dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve serum potasyum seviyesinde yükselme (özellikle önceden bilinen zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda) riskinin artmasına neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, kombine tedavinin uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

Hastalar yeterli miktarda su almalıdırlar ve kombine tedavinin başlamasının ardından ve daha sonraları periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

Hidroklorotiyazid'in diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkisi NSAİ ilaçlar ile azalmaktadır.

Hidroklorotiyazid'in emilimi kolestipol ya da kolestiramin ile azalır.

Depolarizasyona neden olmayan kas gevşeticilerin (örn., tubokürarin) etkisi, hidroklorotiyazid ile artabilir.

Tiyazid diüretikleri, kalsiyum atılımını azaltarak serum kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olabilir. Kalsiyum preparatları veya Vitamin D ile birlikte kullanılması gerekiyorsa, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve alınan sonuçlara göre doz ayarlanmalıdır.

Kanındaki kalsiyum seviyesi sürekli yüksek olan hastalarda CANTAB 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, amantadin'in neden olduğu yan etki riskini artırabilir.

Tiyazidler, sitotoksik ilaçların (örn. siklofosamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Alkol, barbitüratlar veya anesteziklerle birlikte kullanılması postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Alkol kullanıyorsanız CANTAB PLUS kullanmadan önce doktorunuz ile konuşunuz. CANTAB 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-tipi komplikasyonları arttırabilir.

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

Aliskiren ile kullanım:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensinII reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. 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, CANTAB PLUS kullanımını bir an önce durdurmaları gerekmektedir.

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

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

### **Gebelik dönemi**

CANTAB PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). CANTAB PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için,

öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde CANTAB 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. AIIRA tedavisinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

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

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 kullanılmadığı nadir durumlar haricinde, gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar): CANTAB PLUS'ın emzirme sırasında kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut olmadığından CANTAB PLUS tavsiye edilmemektedir ve özellikle de bir yenidoğanın veya preterm bebeğin emzirildiği durumlarda daha iyi dokümanite edilmiş güvenlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir.

Hidroklorotiyazid:

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

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Veri yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. CANTAB 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, kandesartan sileksetil ile advers reaksiyonların görülme sıklığı en az %1 daha yüksektir.

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

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik/baş dönmesi, baş ağrısı

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: Öksürük

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok seyrek: Bulantı, Bağırsak anjiyoödem

Bilinmiyor: Diyare

##### **Hepato-biliyer sistem hastalıkları**

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

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

##### **Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

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

**İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)**

Bilinmiyor: Melanom dışı deri kanseri\* (Bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom)

**Kan ve lenf sistemi 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, koroidal efüzyon

**Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Kardiyak aritmiler

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon

Seyrek: Nekrotizan anjrit (vaskülit, kütanöz vaskülit)

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Solunum hastalıkları (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

**Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Pankreatit

**Hepato-biliyer sistem hastalıkları**

Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz

Bilinmiyor: Sistemik lupus eritematozus, kütanoz lupus eritematozus

**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

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: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 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:**

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid için doz aşımının tedavisi ile ilgili belirli bir bilgi yoktur. Ancak aşağıdaki uygulama ve önlemler önerilmektedir.

Gerektiğinde, hasta kusturulmalı ya da gastrik lavaj düşünülmelidir.

Semptomatik hipotansiyon geliştiğinde, semptomatik tedavi uygulanmalı ve hastanın yaşamsal bulguları gözlenmelidir. Hasta ayakları yukarıda olacak şekilde yatırılmalıdır. Bu yeterli olmazsa, infüzyon yoluyla serum fizyolojik gibi bir solüsyon uygulanarak plazma hacmi artırılmalıdır. Serum elektrolit ve asit dengesi kontrol edilmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Bu önlemlerin de yetersiz olduğu durumlarda semptomatik ilaçlar uygulanabilir.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri ve diüretikler

ATC kodu: C09DA06

Etki mekanizması:

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi'nin 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 (AT<sub>1</sub>) aracılığıyla olur.

Farmakodinamik etkiler:

Kandesartan sileksetil, gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartan'a dönüşen bir ön ilaştır. Kandesartan, AT<sub>1</sub> reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir AIIRA'dır. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, ADE ya da ADE inhibitörlerinin kullanılması ile ilişkili olan diğer enzim sistemlerini etkilemez. Kininlerin parçalanması veya P maddesi gibi diğer maddelerin metabolizmaları üzerinde etkisi olmadığından öksürüğe neden olması beklenmez. ADE inhibitörleri ile kandesartan sileksetil'in karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarda,

öksürük, kandesartan sileksetil alan hastalarda daha az görülmüştür. Kandesartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. Anjiyotensin II (AT<sub>1</sub>) reseptörleri antagonizması, 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 hipertansiyonu olan (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) kandesartan'ın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkileri, randomize bir klinik çalışma (SCOPE- Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ile değerlendirilmiş ve ortalama 3,7 yıl boyunca takip edilmiştir. Kandesartan ve plasebo gruplarına gerektiğinde başka bir antihipertansif tedavi eklenmiştir. Kan basıncı, kandesartan grubunda 166/90 mm Hg'dan 145/80 mmHg'ya, kontrol grubunda ise 167/90 mm Hg'dan 149/82 mm Hg'ya düşürülmüştür. Primer sonlanım noktası olan majör kardiyovasküler olaylarda (kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 1000 hasta yılında 30 olay görülürken kandesartan grubunda 26,7 olay görülmüştür (rölatif risk 0,89, %95 güvenlik aralığı 0,75-1,06, p=0,19).

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 ( $\geq 50.000$  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, hidroklorotiyazid'in uzun süre kullanımının kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir.

Kandesartan ve hidroklorotiyazid birlikte kullanıldığında aditif antihipertansif etki gösterirler.

Hipertansif hastalarda, kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kalp hızında refleks artışa neden olmadan arteriyel kan basıncında etkili ve uzun süreli düşüş sağlar. İlk doza bağlı ağır hipotansiyon ya da tedavinin kesilmesinden sonra rebound etki görülmesi ile ilgili bulgu yoktur. Tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. Sürekli tedavi ile kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu düzey sürdürülür. Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid'in günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında vadi ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Randomize, çift kör bir çalışmada günde tek doz kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, AIIRA ve hidroklorotiyazid içeren diğer kombinasyonlara göre kan basıncında 24 saat boyunca önemli ölçüde daha etkili ve düzenli azalma ile birlikte daha fazla hastanın kontrol altına alınmasını sağlar. Randomize çift kör çalışmalarda kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında yan etki olarak özellikle öksürüğün görülme sıklığı, ADE inhibitörleri ve hidroklorotiyazid kombinasyonları ile tedaviye göre daha azdır.

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

Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basınçlarının optimum olarak kontrol altına alınamayan 1975 hastanın randomize edildiği, randomize, çift-kör, paralel gruplu bir klinik çalışmada, tedaviye 12,5 mg veya 25 mg hidroklorotiyazid eklenmesi kan basıncında ek düşmelerin elde edilmesi ile sonuçlanmıştır. 32mg/25 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, 32mg/12,5mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonundan belirgin olarak daha etkili bulunmuştur. Ortalama kan basıncı düşmesi 32 mg/25 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile 13/9 mmHg, 32 mg/12,5 mg kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile 16/10 mmHg olarak bulunmuştur.

Kandesartan/hidroklorotiyazid yaş ve cinsiyete bağlı olmaksızın bütün hastalarda aynı etkiyi gösterir.

Bugün için, kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid kombinasyonunun, renal hastalık/nefropati, azalmış sol ventriküler fonksiyon /konjestif kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü sonrasında kullanımına ilişkin veri yoktur.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans



Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları 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 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikleri

### Genel özellikler

Kandesartan sileksetil/hidroklorotiyazid’in birlikte uygulanmasının kombinasyonu oluşturan tıbbi ürün bileşenlerinin her ikisinin de farmakokinetiği üzerine klinik olarak belirgin etkisi yoktur.

### Emilim:

#### *Kandesartan sileksetil:*

Oral uygulandıktan sonra, kandesartan sileksetil ilacın aktif formu olan kandesartan'a dönüşür. Oral kandesartan sileksetil solüsyonunun alınmasından sonra kandesartan’ın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %40’tır. Aynı oral solüsyon ile karşılaştırılan tablet formunun bağıl biyoyararlanımı yaklaşık %34’dür. Tablet alınmasından sonra ortalama doruk serum konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 3-4 saatte ulaşılır. Kandesartan’ın serum konsantrasyonu, ilacın dozu terapötik doz aralığında artırıldığında, doğrusal olarak artar. Kandesartan’ın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartan’ın serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA), gıda alımından belirgin olarak etkilenmez.

*Hidroklorotiyazid:*

Hidroklorotiyazid alındıktan sonra gastrointestinal yoldan %70'lik bir mutlak biyoyararlanım ile hızla emilir. Yiyecek ile birlikte alındığında emilim hızı %15 artar. Kardiyak yetmezliği ve belirgin ödemi olan hastalarda biyoyararlanım azalabilir.

Dağılım:

*Kandesartan sileksetil:*

Kandesartan yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%99'dan daha fazla). Kandesartan'ın plazma dağılım hacmi 0,1 L/kg'dır.

*Hidroklorotiyazid:*

Hidroklorotiyazid plazma proteinlerine %60 oranında bağlanır. Plazma dağılım hacmi yaklaşık 0,8 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

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

*Hidroklorotiyazid:*

Hidroklorotiyazid'in  $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 8 saattir. Oral dozun yaklaşık %70 kadarı 48 saat içinde idrara geçer. Kandesartan ile birlikte kullanıldığında, hidroklorotiyazid'in  $t_{1/2}$ 'si değişmez (yaklaşık 8 saat). Kombine preparatın tekrarlanan dozlarından sonra, hidroklorotiyazid, monoterapiye kıyasla daha fazla birikme özelliği göstermez.

Eliminasyon:

*Kandesartan sileksetil:*

Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten (CYP2C9 ile) sonra atılır.

Kandesartan'ın toplam plazma klerensi yaklaşık 0,37 ml/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0,19 ml/dak/kg'dır. Kandesartan'ın renal eliminasyonu, hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyonu ile gerçekleşmektedir. <sup>14</sup>C-işaretli kandesartan sileksetil'in oral uygulanmasından sonra idrarla dozun yaklaşık %26'sı kandesartan ve %7'si inaktif metabolit olarak, feçesle yaklaşık %56'sı kandesartan ve %10'u inaktif metabolit olarak atılır.

*Hidroklorotiyazid:*

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) kandesartan'ın  $C_{maks}$  ve EAA değerleri gençlerle karşılaştırıldığında %50 - %80 oranında yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, kandesartan kullanıldıktan sonra yaşlılarda ve gençlerde kan basıncı üzerine olan etki ve istenmeyen etkiler benzerdir (bkz. Bölüm 4.2).

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

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaları içeren iki adet klinik çalışmanın birinde kandesartan'a ait ortalama EAA değerindeki artış yaklaşık %20, diğerinde de %80'dir (bkz. Bölüm 4.2). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir deneyim yoktur.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kandesartan'ın EAA değerinde yaklaşık %23 artış olmuştur.

### Hidroklorotiyazid :

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazid'in terminal  $t_{1/2}$ 'sinde artış vardır.

## 5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

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

Karsinojenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PE/PVDC şeffaf folyo- Al Blister  
Kutuda 28 ve 84 tablet halinde.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7.RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.  
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14  
34768 Ümraniye / İSTANBUL  
Tel: (216) 633 60 00  
Fax: (216) 633 60 01-02

**8.RUHSAT NUMARASI**

226/50

**9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2010  
Ruhsat yenileme tarihi: 06.08.2024

**10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**