KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CANLOX 32 mg/10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Kandesartan sileksetil ..... 32 mg
Amlodipin besilat ..... 13,87 mg (10 mg amlodipine eş değer)

Yardımcı maddeler:
Sodyum nişasta glikolat ..... 15 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Bir tarafı 32 yazılı pembe renkte, diğer tarafı 10 yazılı beyaz-beyazımsı renkte, yuvarlak, bikonveks, çift katlı tablet

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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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 CANLOX'a geçebilirler (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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

Uygulama şekli:
CANLOX günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karnına alınabilir.
CANLOX'un biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klirensi ≥30 mL/dk/1,73 m^2 BSA olan hastalarda, CANLOX tedavisine geçilmeden önce kandesartan sileksetil dozu titre edilmelidir (hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan sileksetilin önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır). Bu titrasyon CANLOX ile sağlanamadığından hafif, orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisinde (kreatinin klirensi <30 mL/dk/1,73 m^2 BSA) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

Hangi dozda CANLOX 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. Bu doz CANLOX ile sağlanamadığından hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisinde kullanılmamalıdır.

Amlodipin için hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj önerileri mevcut değildir; Dolayısıyla doz seçimi temkinli olmalı ve dozaj aralığının alt ucundan başlamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Amlodipinin farmakokinetiği şiddetli hepatik bozuklukta incelenmemiştir. Amlodipin en düşük dozda başlatılmalı ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş yavaş titre edilmelidir.

CANLOX şiddetli karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

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

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

Pediyatrik popülasyon:
CANLOX'un çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı) üzerindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubunda kullanılması önerilmez.

İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:
İntravasküler sıvı kaybı olasılığı olan hastalar gibi hipotansiyon riski taşıyan hastalarda kandesartan başlangıç dozu olarak 4 mg önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bu doz CANLOX ile sağlanamadığından intravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Siyah ırktan hastalarda kullanım:
Siyah ırktan hastalarda kandesartanın antihipertansif etkisi, siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Sonuç olarak siyah ırktan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre daha sık CANLOX titrasyonu gerekli olabilir (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

- CANLOX'un içerdiği maddelerden herhangi birisine ya da dihidropiridin türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 6.1)
- Gebelik ve emzirme döneminde (bkz. Bölüm 4.6)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk/1,73 m^2 BSA) olanlarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazis
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Akut miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipertansif krizde amlodipinin güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

<u>Böbrek yetmezliği:</u>
Kandesartan:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eden diğer ilaçlarla olduğu gibi, CANLOX ile tedavi edilen duyarlılığı yüksek hastalarda renal fonksiyon değişiklikleri beklenebilir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Kalp yetmezliği hastalarının değerlendirilmesi için özellikle 75 yaşın üzerindeki ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonları düzenli olarak incelenmelidir. CANLOX

dozu titre edilirken serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Kalp yetmezliğindeki klinik çalışmalar serum kreatinin düzeyi >265 mikromol/L (>3 mg/dL) olan hastaları kapsamamaktadır.

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

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

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokerleri; 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:
Kandesartan:
CANLOX, 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 nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:
Amlodipin:
Hepatik yetmezlikte amlodipine maruziyet artar. Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda CANLOX dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Amlodipin en düşük dozda başlanmalı ve doz dikkatli bir şekilde artırılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Hemodiyaliz:
Diyaliz sırasında, plazma hacminin düşmesi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive edilmesi sonucu kan basıncı, anjiyotensin II tip I (AT_1)-reseptör blokajına karşı özellikle hassas olabilir. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında kan basıncı yakından izlenerek CANLOX 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.

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 CANLOX tedavisine başlanması önerilmez (Bu hastalarda kandesartan sileksetilin önerilen başlangıç dozu 4 mg'dır).

Böbrek transplantasyonu:
Kandesartan:
Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda kandesartan sileksetil kullanımıyla ilgili klinik kanıtlar kısıtlıdır.

Hipotansiyon:
Kandesartan:
Kalp yetmezliği hastaları CANLOX kullandıklarında 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:
Kandesartan:
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:
Kandesartan:
Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu olan ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda, CANLOX çok dikkatli kullanılmalıdır.

Primer hiperaldosteronizm:
Kandesartan:
Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda CANLOX kullanımı önerilmemektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı

Kandesartan:

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 ikili blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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

Hiperkalemi:

Kandesartan:

Özellikle kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda kandesartan sileksetil ile tedavi hiperkalemiye neden olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarla olan deneyimlere göre kandesartanın ADE inhibitörleri, aliskiren, potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum, trimetoprim/sülfametaksazol) birlikte kullanımı, hipertansif hastalarda serum potasyum düzeylerini artırabilir.

Potasyumun izlenmesi uygun şekilde yapılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi görülebilir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, 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 CANLOX'un kombinasyonu önerilmemektedir ve sadece dikkatli bir potansiyel fayda ve risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

Genel:

Kandesartan:

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 infarktüsü ya da inmeye neden olabilir.

Kandesartanın antihipertansif etkisi, bir antihipertansif ajan olarak veya diğer bir endikasyon için reçete edilmiş olsa bile, kan basıncının düşürücü özelliği olan diğer medikal ilaçlar ile artırılabilir.

Amlodipin:
Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. CANLOX, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

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

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
CANLOX, içeriğindeki magnezyum nedeniyle tetrasiklinlerin emilimini azaltabilir. Dolayısıyla eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

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

CANLOX'un potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran tıbbi ürünler (örn. heparin sodyum, trimetoprim sülfametoksazol) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

NSAİ İlaçlar
Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin aynı anda NSAİ (non-steroidal antiinflamatuvar) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>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.

Alkol veya anesteziklerle birlikte kullanılması postural hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Amlodipin:
Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi:
CYP3A4 inhibitörleri: Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini artırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

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

Greyfurt suyu: Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer/Böbrek yetmezliği:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Fertilite, gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

(AIIRA'lar): AIIRA'ların gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
CANLOX kullanan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
CANLOX'un gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CANLOX gebelik döneminde kontrendikedir.

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

<u>Kandesartan</u>
Gebeliğin ilk üç ayında ADE inhibitörlerine maruz kalmanın teratojenite riskiyle ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış dışlanamaz. AIIRA'larla ilgili riskle ilgili kontrollü epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte, bu ilaç sınıfı için benzer riskler mevcut olabilir.
AIIRA'ya devam edilmediği sürece tedavinin gerekli olduğu düşünülürse, gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir.
Gebelik teşhis edildiğinde, AIIRA'larla tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden tıbbi ürünler, gebelikte kullanıldığında fötal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. İkinci ve üçüncü trimesterlerde anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin insan fetotoksisitesine (böbrek fonksiyonlarında

azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren AIIRA'lara maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilir.
Anneleri AIIRA kullanan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Amlodipin
Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki güvenliliği saptanmamıştır.
Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
Kandesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren farelerde kandesartanın süte geçtiği gözlenmiştir. Anne sütü alan bebeklerdeki advers etki potansiyelinden dolayı CANLOX kullanımının gerekli olduğu durumlarda emzirmeye son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Üreme yeteneği/Fertilite
Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3).

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

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

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 sileksetilin 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.

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Tinnitus

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Öksürük

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

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 hastalıkları
Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetmezliği de içeren böbrek bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4)

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

Kalp yetmezliği olan hastalarda:
Kalp yetmezliği hastalarında görülen kandesartan sileksetilin yan etki profili, ilacın farmakolojik etkileri ve hastaların sağlık durumu ile tutarlılık gösterir. Kandesartan sileksetil in 32 mg dozunun (n=3,803) plasebo (n=3,796) ile karşılaştırıldığı CHARM klinik çalışmasında, kandesartan sileksetil verilen grupta hastaların %21'i, plasebo verilen grupta ise %16,1'i advers etkilerden dolayı tedaviyi bırakmışlardır. En yaygın raporlanan yan etkiler hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek yetmezliğidir. Bu etkiler daha yaygın olarak 70 yaşın üzerindeki, diyabeti olan veya renin-anjiyotensin-aldestoron sistemini etkileyen diğer medikal ilaçları kullanan (özellikle ADE inhibitörü ve/veya spironolakton) kişilerde görülmüştür.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen yan etkiler aşağıda verilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agronülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hiperkalemi
Çok seyrek: Hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali, baş ağrısı

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Öksürük

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

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 hastalıkları
Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Yatkın hastalarda renal yetmezliği de içeren böbrek bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar bulguları
Kandesartan sileksetil ile kalp yetmezliği tedavisinde hiperkalemi ve böbrek yetmezliği yaygın olarak görülmektedir. Serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hiperglisemi

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

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

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

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

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Yüzde kızarma
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Çok seyrek: Vaskülit (nekrotizan anjitis dahil)

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

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

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

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrar çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Ödem
Yaygın: Yorgunluk, asteni
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması*çoğunlukla kolestasis ile tutarlı

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
Kandesartan:
Belirtiler:
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.

Tedavi:
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 sempatomimetik ilaçlar uygulanabilir. Kandesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Amlodipin:
İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Belirtiler:
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, ölümle sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.
Amlodipin aşırı dozunun bir sonucu olarak nadiren kardiyojenik olmayan pulmoner ödem bildirilmiştir ve bu durum gecikmiş bir başlangıçla (yutulduktan 24-48 saat sonra) ortaya çıkabilir ve ventilasyon desteği gerektirebilir. Perfüzyonu ve kardiyak çıktıyı sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) tetikleyici faktörler olabilir.

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

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

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri
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 hipertrofisinin 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 AT_1 reseptörü aracılığı ile olur.

Kandesartan sileksetil oral kullanıma uygun bir ön ilaçtır. Gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartana dönüşür. Kandesartan, AT_1 reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir AIIRA'dır. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çeviren ve bradikinini parçalayan ADE'yi inhibe etmez. Bradikinin, P maddesi veya ADE üzerine etkisi yoktur. ADE inhibitörleri ile kandesartanın 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. AT_1 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 sileksetilin tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. İlaç herhangi bir dozda devamlı kullanıldığında, kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı genellikle 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu seviye idame ettirilir. Meta-analizlere göre günde tek seferlik dozun 16 mg'dan 32 mg'a çıkarılmasının ortalama ilave etkisi azdır. Kişiden kişiye gösterilen farklılık göz önüne alınırsa, bazı hastalarda ortalamanın üzerinde bir etki beklenebilir. Kandesartan sileksetilin günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında çukur ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli 1.268 hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13,1/10,5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10/8,7 mmHg'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 5.156 hastanın katıldığı açık klinik çalışmada, kandesartan tedavisi sırasındaki kan

basıncı düşüşü, siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha azdır (14,4/10,3 mmHg/19/12,7 mmHg, p<0,0001/p<0,0001).

Kandesartan, renal vasküler direnci ve filtrasyon fraksiyonunu azaltırken böbreğin kan akımını artırır, glomerüler filtrasyon hızını ya artırır ya da hiç etki göstermez. Tip II *diabetes mellitus* ve mikroalbuminürisi olan hipertansiyon hastalarında yapılan 3 aylık bir klinik çalışmada, kandesartan sileksetil, üriner albumin atılımını (albumin/kreatinin oranı ortalama %30, %95 güven aralığı %15-42) azaltmıştır. Halen, kandesartanın diyabetik nefropatinin ilerlemesi üzerine etkisine ilişkin veri yoktur.

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4.937 yaşlı hastada (70-89 yaş; %21'i 80 yaşında veya daha üstü), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartan sileksetilin 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 miyokart infarktüsü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 1.000 hasta yılında 30 olay görülürken kandesartan grubunda 26,7 olay görülmüştür (rölatif risk 0,89, %95 güven aralığı 0,75-1,06, p=0,19).

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve AIIRA için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte olarak kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi

bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir AIIRA 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.

Kalp yetmezliği
"Candesartan in Heart Failure-Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity-CHARM" programında görüldüğü gibi kandesartan sileksetil ile tedavi, mortalite ve kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu azaltır ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda semptomlarda düzelme sağlar.

CHARM-Alternatif (CHARM-Alternative, n=2,028), SVEF ≤%40 olan ve tolere edemedikleri için (özellikle öksürüğe bağlı, %72) ADE inhibitörü kullanamayan hastalar; CHARM-İlave (CHARM-Added, n=2,548) SVEF≤%40 olan ve bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalar; CHARM-Korunmuş (CHARM-Preserved, n=3,023) SVEF>%40 olan hastalar dahil edilmişlerdir.

Başlangıçta optimal kronik kalp yetmezliği tedavisi gören hastalar plasebo ve kandesartan sileksetil (günde tek doz olarak verilen 4 mg veya 8 mg'dan günde tek doz 32 mg veya tolere edilebilen en yüksek doza titrasyon, ortalama doz 24 mg) uygulanmak üzere randomize edilmiştir ve ortalama 37,7 ay izlenmiştir. Tedaviden 6 ay sonra kandesartan sileksetil (%89) almaya devam eden hastaların %63'ü hedeflenen doz olan 32 mg dozu kullanmakta idi.

CHARM-Alternatif Çalışması'nda, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktası, plaseboya oranla kandesartan ile belirgin olarak daha fazla azalmıştır (nispi risk (hazard ratio)-HR-0,77, %95 güven aralığı 0,67-0,89, p<0,001). Bu da, %23 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir. Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için, 14 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir.

Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında, kandesartan ile anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (nispi risk (hazard ratio) 0,8, %95 güven aralığı 0,7-0,92, p=0,001). Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite (kronik kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon) bileşenlerinin, kandesartanın olumlu etkisi üzerinde katkıları olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır (p=0,008).

CHARM- İlave Çalışması'nda, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında plaseboya oranla kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0,85, %95 Güven aralığı 0,75-0,96, p=0,011). Bu

da, %15 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir. Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için 23 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir.

Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0,87, %95 güven aralığı 0,78-0,98, p=0,021). Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite bileşenlerinin, kandesartanın olumlu etkisi üzerinde katkıları olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır (p=0,02).

CHARM-Korunmuş Çalışması'nda, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilmemiştir (nispi risk (hazard ratio) 0,89, %95 güven aralığı 0,77-1,03, p=0,118).

Üç CHARM Çalışması'nın her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalite istatistik olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte tüm nedenlere bağlı mortalite hasta gruplarına ait toplam veriler ile de değerlendirilmiştir, CHARM-Alternatif ve CHARM-İlave (nispi risk (hazard ratio) 0,88, %95 güven aralığı 0,79-0,98, p=0,018) ve 3 çalışmanın toplamı (tehlike oranı 0,91, %95 güven aralığı 0,83-1, p=0,055).

Kandesartanın kardiyovasküler mortalite ve kronik kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon üzerindeki yararlı etkileri yaş, cinsiyet ve kombine tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda aynıdır. Kandesartan ayrıca, beta reseptör blokeri ve ADE inhibitörünü aynı anda kullanan hastalarda da etkilidir ve bu etki hastanın ADE inhibitörünü kılavuzlarda önerilen dozlarda ya da farklı dozda alması halinde de elde edilmektedir.

Kronik kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, SVEF≤%40) kandesartan sistemik vasküler direnci ve pulmoner kapiller uç basıncı azaltır, plazma renin aktivitesini ve anjiotensin II konsantrasyonunu yükseltir ve aldesteron düzeylerini düşürür.

Amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokeri veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektorisi giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:
1. Amlodipin periferik arteriyolleri dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığında, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.

2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını artırmaktadır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda kullanımı

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkililiği, 1.997 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 blokerler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkililik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı

	Kardiyovasküler olay oranı No.(%)			**Amlodipin vs. plasebo**	
Klinik Sonuç	**Amlodipin**	**Plasebo**	**Enalapril**	**Risk oranı (%95 Güven Aralığı-GA)**	***P* değeri**
Primer sonlanım noktası					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Bireysel bileşenler					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-	0,002

				0,82)	
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19-1,32)	0,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resüsitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	UD	0,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	0,24

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

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

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

Non-iskemik etiyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan ve stabil dozlarda ADE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetmezliğinin 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 blokeri) (2,5-10 mg/gün) ve lisinoprili (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE)

inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiyazid diüretiği olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardır: >6 ay öncesinde miyokart infarktüsü 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 infarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktur: RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] 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 yoktur: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Kandesartan

Genel özellikler

Emilim:

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'tür ve çok az değişkenlik gösterir. Dolayısıyla tahmini mutlak biyoyararlanımı %18'dir. 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. Biyoyararlanımı besinlerden etkilenmez.

Kandesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:
Mevcut etkileşim çalışmaları, kandesartanın 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 kandesartanın *in vivo* etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:
Kandesartanın terminal 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 (CYP2C9 ile) sonra atılır.

Kandesartanın toplam plazma klirensi yaklaşık 0,37 mL/dk/kg, renal klirensi ise yaklaşık 0,19 mL/dk/kg'dır. Kandesartanın renal eliminasyonu, hem glomerülar filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile gerçekleşir. C^{14} işaretli kandesartan sileksetilin 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) kandesartanın 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 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. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık %50 ve %110'dur. Kandesartanın $t_{1/2}$'si şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği olanlar ile benzerdir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaları içeren iki adet klinik çalışmanın birinde kandesartana ait ortalama EAA değerindeki artış yaklaşık %20, diğerinde de %80'dir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli 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 klirensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetmezliği 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 yetmezliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klirensine sahiptir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı:

Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Renal yetmezliğin derecesi ile amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişmeler bağlantılı değildir. Amlodipin diyaliz ile uzaklaştırılamaz.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kandesartan

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

Normotansif ve juvenil sıçanlarla yapılan klinik öncesi çalışmalarda, kandesartan vücut ağırlığında ve kalp ağırlığında düşüşe neden olmuştur. Yetişkin hayvanlarda, bu etkilerin kandesartanın farmakolojik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. En düşük doz 10 mg/kg'da kandesartana maruziyet, 0,2 mg/kg dozunda kandesartan sileksetil almış olan 1 ila <6 yaşlarında olan çocuklarda tespit edilen düzeylerin 12 ila 78 katı ve 16 mg dozunda kandesartan sileksetil almış olan 6 ila <17 yaşları arasındaki çocuklarda tespit edilen düzeylerin 7 ila 54 katı arasındaydı. Bu çalışmalarda etki gözlenmeyen düzey tespit edilmiş olmadığından, kalp ağırlığı üzerindeki etkilere ilişkin güvenlilik marjini ve bulguya ilişkin klinik anlamlılık bilinmemektedir.

Gebeliğin ileri evrelerinde fetotoksisite gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

In vitro ve *in vivo* mutajenite testlerinde, klinik kullanımda kandesartanın mutajenik ve klastojenik etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Karsinojenisiteye ilişkin bir kanıt yoktur.
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin, rahim içindeki böbrek gelişiminde kritik bir rolü vardır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokajının çok genç farelerde anormal böbrek gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Doğrudan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkisi olan ilaçların uygulanması normal renal gelişimi değiştirebilir. Bu yüzden, 1 yaşın altındaki çocuklara kandesartan sileksetil verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

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 sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg/m^2 olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez

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

Fertilite Bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/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
Mikrokristalin selüloz (Tip 102)
Mikrokristalin selüloz (Tip 112)
Mannitol
Kopovidon
Sodyum nişasta glikolat
Kalsiyum hidrojen fosfat
Kırmızı demir oksit
Gliserin
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak PA/ALU/PVC Folyo/Alüminyum folyodan oluşan blister ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içerisinde 28 adet tablet içeren blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/319

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.06.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ