

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TENSART 32 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Kandesartan sileksetil 32 mg

Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat (SD) 150.0 mg

Laktoz granül (FP) 12,28 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks bir yüzü çentikli tablettir.

TENSART 32 mg tabletler, orta çentikten kırılarak iki eşit parçaya ayrılabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Primer hipertansiyon. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri tolere edilmediğinde kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozukluğu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40) bulunan erişkin hastaların tedavisi ya da mineralokortikoid reseptör antagonistleri tolere edilmediğinde optimal tedaviye rağmen semptomatik kalp yetmezliği olan hastalara ADE-inhibitörlerine ek tedavi olarak (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon :

TENSART'ın önerilen başlangıç dozu ve normal idame dozu günde bir defada 8 mg'dır. Antihipertansif etkinin büyük bir kısmı, tedavinin başlamasından sonraki 4 hafta içinde elde edilir.

Kan basıncı yeterli derecede kontrol altına alınamayan bazı hastalarda doz günde 1 defa 16 mg'a ve maksimum günde bir defa 32 mg'a yükseltilebilir. Tedavi, istenen kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. TENSART diğer antihipertansif ajanlar ile de uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Hidroklorotiyazidin ilavesi TENSART'ın çeşitli dozları ile ilave bir antihipertansif etki göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz hastaları da dahil böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg'dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Çok ağır ya da son evrede

böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 15 mL/dak) TENSART kullanımı ile ilgili klinik deneyimler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif – orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg’dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanabilir. TENSART ağır karaciğer yetmezliği ve/veya kolestazi olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda, başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

TENSART’ın çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı) üzerindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:

İntravasküler sıvı kaybı olasılığı olan hastalar gibi hipotansiyon riski taşıyan hastalarda başlangıç dozu olarak 4 mg önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 TENSART titrasyonu ve kombine tedavi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kalp yetmezliği

TENSART’ın önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg’dır. Hedeflenen 32 mg’lık günlük doza ya da tolere edilebilen en yüksek doza ulaşılması, en az 2 haftalık aralıklarla dozun iki katına çıkarılması ile gerçekleştirilir (Bkz. Bölüm 4.4). Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi, serum kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesi şeklinde renal fonksiyonların değerlendirilmesini de içermelidir. TENSART, ADE-inhibitörleri, betablokörler, diüretikler ve dijitaller ya da bu ilaçların bir kombinasyonunu içeren diğer kalp yetmezliği tedavileriyle birlikte verilebilir. TENSART, mineralokortikoid reseptör antagonistleri tolere edilmediğinde optimal standart kalp yetmezliği olan tedavisine rağmen semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörlerine ek tedavi olarak verilebilir. Bir ADE inhibitörü, bir potasyum tutucu diüretik ve TENSART kombinasyonu önerilmez, bu kombinasyon sadece potansiyel yarar ve riskler dikkatlice değerlendirildikten sonra düşünülmelidir (bkz.Bölüm 4.4,4.8 ve 5.1)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlı hastalarda veya intravasküler sıvı kaybı, böbrek yetmezliği ya da hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

TENSART'ın 18 yaşına kadar olan çocukların hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:

TENSART günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karna alınabilir. Kandesartanın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- TENSART'ın içerdiği maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Gebelik ve emzirme döneminde (Bkz. Bölüm 4.6).
- Ağır karaciğer yetmezliği ve / veya kolestazda
- TENSART ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR< 60 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5. ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleri 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 blokörleri eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Böbrek Yetmezliği :

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

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

Özellikle 75 yaşın üzerindeki ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, kalp yetmezliğinin değerlendirilebilmesi için, , böbrek fonksiyonları düzenli olarak incelenmelidir. TENSART 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.

Kalp yetmezliğinde ADE inhibitörleri ile birlikte kullanım:

TENSART, 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 blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hemodiyaliz :

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

Renal arter stenozu:

Anjiyotensin reseptör blokörleri, 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.

Böbrek transplantasyonu :

Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda TENSART kullanımıyla ilgili klinik kanıtlar kısıtlıdır.

Hipotansiyon :

Kalp yetmezliği hastaları TENSART ile tedavi edilirken hipotansiyon gelişebilir. Renin-anjiyotensin- aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek doz diüretik kullanan, intravasküler sıvı kaybı olan hipertansif hastalarda da hipotansiyon görülebilir.

Tedaviye başlarken dikkatli olunmalı ve hipovolemi düzeltilmelidir.

Anestezi ve cerrahi:

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

Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati :

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, hemodinamik aort ya da mitral kapak stenozu olan ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda, TENSART çok dikkatli kullanılmalıdır.

Primer hiperaldosteronizm :

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermez. Bu nedenle, bu hastalarda TENSART kullanımı önerilmemektedir.

Hiperkalemi :

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

TENSART ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında hiperkalemi görülebilir.

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

Genel :

Böbrek fonksiyonları ve vasküler tonüsü, 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 bağlantılıdır. AIIRA ile benzer etkilerin görülme olasılığı dışlanamaz. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı ya da aterosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, aşırı kan basıncı düşmesi, miyokard enfarktüsü ya da inmeye neden olabilir.

Kandesartanın antihipertansif etkisi, antihipertansif olarak veya diğer bir endikasyon için reçete edilmiş, kan basıncını düşürücü özelliği olan diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında artabilir.

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

Daha önce felç geçirmiş olan hastalarda, dikkatli kullanılmalıdır.

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 ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye geçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Bağırsak anjiyoödem:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik farmakokinetik çalışmaların yapıldığı ilaçlar hidroklorotiyazid, varfarin, digoksin, oral kontraseptifler (örneğin; etinilöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin ve enalaprilidir. Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi belirlenmemiştir. TENSART'ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran tıbbi ürünler (örneğin; heparin) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

AIIRA'nın aynı anda NSAİ (non-steroid antiinflamatuvar) 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 yetmezliği de dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve serum potasyum seviyesinde yükselmeye (özellikle önceden bilinen zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda) 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 ile kullanım:

TENSART kullanımı sırasında alkol kullanan bazı kişilerde baygınlık veya baş dönmesi görülebilir. Bu nedenle TENSART kullanılırken alkol kullanılması önerilmez.

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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan veya hamile olduğundan şüphelenen hastaların, TENSART kullanımını bir an önce durdurmaları gerekmektedir.

Gebelik dönemi

TENSART'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3). TENSART kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde TENSART tedavisi 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 ile tedavinin fötotoksisiteye (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TENSART'ın araç kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Tedavi sırasında araç ya da makine kullanırken sersemlik ya da yorgunluk hali olabileceği akılda tutulmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler**Hipertansiyon tedavisinde :**

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

Klinik çalışmalardan elde edilmiş toplam verilerin analizinde, kandesartan ile sık görülen advers olaylar aşağıda gösterilmiştir. Bu advers olaylar, plasebodan en az %1 oranında daha

fazla sıklıkta görülmesi esasına göre listelenmiştir. Buna göre, en yaygın raporlanan yan etki reaksiyonları sersemlik/vertigo, baş ağırsı ve solunum yolu enfeksiyonudur.

Bu bölüm boyunca tablolarda kullanılan sıklıklar:

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$),

seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$):

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 ağırsı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, bağırsak anjiyoödemi

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, bağı doku ve kemik bozuklukları

Çok seyrek: Sırt ağırsı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliğı de içeren böbrek bozukluğı (Bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar Bulguları :

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

Kalp yetmezliği tedavisinde :

Kalp yetmezliği hastalarında görülen kandesartan sileksetil yan etki profili, ilacın farmakolojik etkileri ve hastaların sağlık durumu ile tutarlılık gösterir. Kandesartan sileksetilin 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-aldesteron 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 agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkalemi

Çok seyrek: Hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, bağırsak anjiyoödem

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Yatkın hastalarda renal yetersizliği 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).

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Farmakolojik özellikler göz önüne alındığında, doz aşımının temel bulgusu semptomatik hipotansiyon ve sersemlik 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 semptomatometik ilaçlar uygulanabilir. Kandesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Renin-Anjiyotensin sistemi üzerinde etkili ajanlar,
anjiyotensin II reseptör blokerleri ATC kodu : C09CA06

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin en önemli vazoaktif hormonudur ve hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler bozuklukların fizyopatolojisinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda uç organ hasarı ve hipertrofisinin patogeneğinde de önemli bir rolü vardır.

Anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri tip I reseptörü (AT1) aracılığıyla olur.

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

Kandesartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çeviren ve bradikini parçalayan ADE'yi (anjiyotensin dönüştürücü enzim) 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. Anjiyotensin II (AT1) reseptörleri antagonizması, plazma renin , anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur.

Hipertansiyon

Kandesartan, hipertansiyon tedavisinde, arteriyel kan basıncında uzun etkili ve doza bağlı bir düşüş sağlayarak etki gösterir. Antihipertansif etkisi, kalp hızında refleks artışa neden olmadan sistemik periferik direnci azaltmasına bağlıdır. İlk doza bağlı ağır hipotansiyon ya da tedavinin kesilmesinden sonra rebound etki görülmesi ile ilgili bulgular yoktur.

Kandesartan 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. Metaanalizlere 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 vadi ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli 1268 hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13.1/10.5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10.0/8.7 mmHg'dır (kan basıncaki 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 ilaçların belirgin antihipertansif etkisi, siyah tenli hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Bu durum kandesartan için de geçerlidir. Diyastolik hipertansiyonu olan 5156

hastanın katıldığı açık etiketli 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 / 19.0/12.7 mmHg, $p<0.0001/p<0.0001$).

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

Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan 4937 yaşlı hastada (70-89 yaş; %21 80 yaşında veya daha üstü), günde tek doz 8-16 mg (ortalama 12 mg) kandesartan sileksetil'in kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkileri, randomize bir klinik çalışma (SCOPE- Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ile değerlendirilmiş ve ortalama 3.7 yıl boyunca takibedilmiştir. Kandesartan sileksetil veya plasebo gruplarına gerektiğinde başka bir antihipertansif tedavi eklenmiştir. Kan basıncı, kandesartan grubunda 166/90 mm Hg'dan 145/80 mm Hg'ya, kontrol grubunda ise 167/90 mm Hg'dan 149/82 mm Hg'ya düşürülmüştür. Primer sonlanım noktası olan majör kardiyovasküler olaylarda (kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubunda 1000 hasta yılında 30 olay görülürken kandesartan grubunda 26.7 olay görülmüştür (rölatif risk 0.89, %95 güvenlik aralığı 0.75-1.06, $p=0.19$).

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 AIIRA ile kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da sonorgan 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 AIIRA diyabetik nefropati bulunan hastalarda eşzamanlı 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 s 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 $\leq$ % 40 olan ve tolere edemedikleri için (özellikle öksürüğe bağlı, %72) ADE inhibitörü kullanamayan hastalar; CHARM-İlave (CHARM-Added, n=2.548) SVEF $\leq$ % 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 güvenlik 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) 0.80, % 95 güvenlik aralığı 0.70-0.92, $p=0.001$). 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 Güvenlik 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 güvenlik aralığı 0.78-0.98, p=0.021). Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite bileşenlerinin, kandesartan'ın olumlu etkisi üzerinde katkıları olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır (p=0.020).

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 güvenlik 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 güvenlik aralığı 0.79-0.98, p=0.018) ve 3 çalışmanın toplamı (tehlike oranı 0.91, %95 güvenlik aralığı 0.83-1.00, 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 blokörü 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 $\leq$ %40) kandesartan sistemik vasküler direnci ve pulmoner kapiller uç basıncı azaltır, plazma renin aktivitesini ve anjiyotensin II konsantrasyonunu yükseltir ve aldesteron düzeylerini düşürür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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, çok az değişkenlikle yaklaşık %34'dür. Dolayısıyla tabletin tahmini mutlak biyoyararlanımı %14'dür. Tablet alınmasından sonra en yüksek serum konsantrasyonuna (Cmaks) 3-4 saatte ulaşılır. Terapötik doz aralığında, kandesartanın serum konsantrasyonu, ilacın dozu artırıldığında doğrusal olarak artar. Kandesartanın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartanın serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) gıda alımından belirgin olarak 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 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 klerensi yaklaşık 0.37 mL/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0.19 mL/dak/kg'dır. Kandesartan'ın renal eliminasyonu, hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile gerçekleşir. 14C işaretli kandesartan sileksetilin oral uygulanmasından sonra dozun yaklaşık %26'sı idrarla kandesartan olarak, %7'si inaktif metabolit olarak, yaklaşık %56'sı da feçesde 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, TENSART 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. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 110'dur. Kandesartanın yarılanma ömrü ağır böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki kata çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, ağır böbrek yetmezliği olanlar ile benzerdir.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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. Böbrekler üzerindeki etki (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller; üre ve kreatinin plazma konsantrasyonlarında artış) kandesartandan kaynaklanmıştır ve bu renal perfüzyon değişikliklerine yol açan hipotansif etkiye sekonder olabilir. 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 düşüğe 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 güvenlik marjini ve bulguya ilişkin klinik anlamlılık bilinmemektedir.

Gebeliğin ileri evrelerinde fötotoksisite gözlemlenmiştir (bkz bölüm 4.6).

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

Karsinojeniteye 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 TENSART verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat (sığır sütü)

Laktoz Granül (sığır sütü)

Mısır Nişastası

Makrogol (PEG 6000 Mikronize)

Kalsiyum Karmelloz

Hidroksipropil Selüloz

Kırmızı Demir Oksit

Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVCD-Al blister (28 tabletlik)

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

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4

34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel No : 0212 – 366 84 00

Faks No: 0212 – 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2018/529

9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ