

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZEDOK 40 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Azilsartan kamedosomil.....42,68 mg (40 mg Azilsartan medoksomil'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Konvansiyonel dozaj formunda, hızlı salım yapan, beyaz veya beyaza yakın, bir yüzü 40 baskılı yuvarlak hafif bombeli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AZEDOK, yetişkinlerde esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 40 mg'dır. Düşük dozda kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen hastalarda doz günde bir kez maksimum 80 mg'a yükseltilebilir.

Neredeyse maksimal antihipertansif etki 2 haftada belirgindir ve maksimal etkilere 4 haftada ulaşılır.

Kan basıncı tek başına AZEDOK ile yeterince kontrol edilmezse, bu tedavi diüretikler (klortalidon ve hidroklorotiyazid gibi) ve kalsiyum kanal blokerleri dahil olmak üzere diğer antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında kan basıncında ilave azalma sağlanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

AZEDOK ağızdan kullanım içindir ve yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Azilsartan medoksomil şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda azilsartan medoksomil kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim olduğundan, yakın takip önerilir ve başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için, önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

İntravasküler hacim azalması

İntravasküler hacim azalması veya tuz kaybı olan hastalar için (örn. Kusma, ishal veya yüksek dozda diüretik alan hastalar), AZEDOK yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve tedavi öncesinde volüm düzeltilmelidir, aksi takdirde başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için, önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hipertansif hastalarda, bu hastalarda azilsartan medoksomil kullanımına ilişkin deneyim olmadığı için dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hemodiyaliz azilsartanı sistemik dolaşımdan uzaklaştırır.

Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

0 ila 18 yaş altı arası çocuklarda ve adolesanlarda azilsartan medoksomilin güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalarda AZEDOK ile başlangıç dozu ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2), ancak hipotansiyon riski taşıyan çok yaşlılarda (≥ 75 yaş), başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için, önerilmez.

Siyah popülasyon

Siyah popülasyonda doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak siyah olmayan bir popülasyona kıyasla kan basıncında daha küçük düşüşler gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu genellikle diğer anjiyotensin II reseptör (AT1) antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri için doğrudur. Sonuç olarak, siyah hastalarda kan basıncı kontrolü için AZEDOK'un titrasyonuna ve eşzamanlı tedaviye daha sık ihtiyaç duyulabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Azilsartan medoksomile veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa,
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),

- AZEDOK aliskiren içeren ürünlerle eşzamanlı kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL / dak / 1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aktive edilmiş renin-anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)

Vasküler gücü ve böbrek fonksiyonu ağırlıklı olarak RAAS'ın aktivitesine bağlı olan hastalarda (örn. Konjestif kalp yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği veya renal arter stenozu olan hastalar), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi bu sistemi etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. AZEDOK ile benzer etkilerin olasılığı göz ardı edilemez.

Ciddi böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda dikkatli olunmalıdır çünkü bu hastalarda azilsartan medoksomil kullanımıyla ilgili deneyim yoktur (bkz.Bölüm 4.2 ve 5.2).

İskemik kardiyomiyopati veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı düşüşleri miyokard enfarktüsü veya felce neden olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskirenin eşzamanlı kullanımının hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) riskini artırdığına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskirenin kombine kullanımı yoluyla RAAS'ın ikili blokajı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

İkili blokaj tedavisinin kesinlikle gerekli olduğu düşünülüyorsa, bu yalnızca uzman gözetiminde gerçekleştirilmeli ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncının sık sık yakından izlenmesi gerekmektedir.

Diyabetik nefropatili hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Böbrek nakli

Yakın zamanda böbrek nakli geçirmiş hastalarda azilsartan medoksomil kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Azilsartan medoksomil şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hacmi düşük ve / veya tuz eksikliği olan hipotansiyonlu hastalarda

Belirgin hacim ve / veya tuz azalması olan hastalarda (örn. Kusma, ishal olan veya yüksek doz diüretik alan hastalar) AZEDOK ile tedaviye başlandıktan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Hipovolemi, AZEDOK uygulanmadan önce düzeltilmelidir veya tedavi yakın tıbbi gözetim altında başlamalıdır, aksi takdirde başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için önerilmez.

Birincil hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar genellikle RAAS'ın inhibisyonu yoluyla etki gösteren antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle bu hastalarda AZEDOK kullanımı önerilmemektedir.

Hiperkalemi

RAAS'ı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimlere dayanarak, AZEDOK'un potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum düzeylerini artıracak diğer tıbbi ürünler (örn. Heparin) ile birlikte kullanılması hipertansif hastalarda serum potasyumunda artışlara neden olabilir.(bkz. bölüm 4.5). Yaşlılarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyabetik hastalarda ve / veya diğer komorbiditeleri olan hastalarda ölümcül olabilen hiperkalemi riski artar. Potasyumun izlenmesi uygun şekilde yapılmalıdır.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Aort veya mitral kapak stenozu veya hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatiden (HOCM) muzdarip hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Gebelik

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri hamilelik sırasında başlatılmamalıdır. Devam eden anjiyotensin II reseptör antagonisti tedavisi olan hastalar, hamileliği planlayan hastalar, gebelikte kullanım için yerleşik bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere değiştirilmelidir. Gebelik teşhisi konduğunda, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.6).

Lityum

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, lityum ve AZEDOK kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı kullanımı önerilmeyenler

Lityum

Lityum ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile benzer bir etki meydana gelebilir. Azilsartan medoksomil ve lityumun eşzamanlı kullanımıyla ilgili deneyim eksikliğinden dolayı bu kombinasyon

önerilmemektedir. Kombinasyon gerekliyse, serum lityum seviyelerinin dikkatlice izlenmesi önerilir.

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması gerekenler

Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit > 3 g / gün dahil) ve seçici olmayan NSAID'ler

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, NSAID'ler (yani seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g / gün) ve seçici olmayan NSAID'ler) ile aynı anda uygulandığında, antihipertansif etkide azalma meydana gelebilir.

Ayrıca, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile NSAID'lerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskinde artışa ve serum potasyumunda artışa neden olabilir. Bu nedenle, tedavinin başlangıcında yeterli hidrasyon ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri ve potasyum düzeylerini artıracak diğer maddeler

Potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum takviyelerinin, potasyum içeren tuz ikamelerinin veya diğer tıbbi ürünlerin (örn. Heparin) birlikte kullanılması potasyum düzeylerini artırabilir. Serum potasyumunun izlenmesi uygun şekilde yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Ek bilgiler

Klinik çalışma verileri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskiren'in kombine kullanımı yoluyla RAAS'ın ikili blokajının, hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalmanın (akut böbrek yetmezliği dahil) tek bir RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek bir advers olay sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Amlodipin, antasitler, klortalidon, digoksin, flukonazol, gliburit, ketokonazol, metformin ve varfarin ile birlikte verilen azilsartan medoksomil veya azilsartan çalışmalarında klinik olarak önemli bir etkileşim bildirilmemiştir.

Azilsartan medoksomil, gastrointestinal sistemde ve / veya ilaç absorpsiyonu sırasında esterazlar tarafından hızla aktif kısım azilsartana hidrolize edilir (bkz.Bölüm 5.2). In vitro çalışmalar, esteraz inhibisyonuna dayalı etkileşimlerin olası olmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Gebelikte kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Azilsartan medoksomilin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ilk trimesterinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine maruz kalmanın ardından teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; ancak, riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin riskine ilişkin kontrollü epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte, bu tıbbi ürün sınıfı için benzer riskler bulunabilir. Devam eden anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, hamileliği planlayan hastalar, gebelikte kullanım için yerleşik bir güvenlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere değiştirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde anjiyotensin II reseptör antagonisti tedavisine maruz kalmanın, insan fetotoksitesini (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyos, kafatası kemikleşme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruziyet meydana gelmişse, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri almış olan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında azilsartan medoksomil kullanımına ilişkin hiçbir bilgi bulunmadığından, AZEDOK önerilmemektedir ve özellikle yeni doğmuş bir bebeği veya prematüre bir bebeği emzirirken emzirme sırasında daha iyi belirlenmiş güvenlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Azilsartan medoksomilin insan fertilitésini üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir. Klinik olmayan çalışmalar, azilsartanın sıçanlarda erkek veya dişi fertilitéyi etkilemediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Azilsartan medoksomilin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak ara sıra baş dönmesi veya yorgunluğun ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

20, 40 veya 80 mg azilsartan medoksomil dozlarıyla, 56 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalarda güvenlik açısından değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalarda, azilsartan medoksomil ile tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta şiddette olup, genel insidans plaseboya benzerdi. En yaygın yan etki baş dönmesiydi. Bu tedavide advers reaksiyonların görülme sıklığı cinsiyet, yaş veya ırktan etkilenmemiştir. Bir plasebo kontrollü çalışmada, 20 mg azilsartan medoksomil dozu için 40 ve 80 mg dozları ile benzer sıklıkta advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Birleştirilmiş verilere dayalı advers reaksiyonlar (40 ve 80 mg dozlar), sistem organ sınıfına ve tercih edilen terimlere göre aşağıda listelenmiştir. Bunlar, aşağıda belirtilen sıklığa göre sıralanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz artışı

Yaygın olmayan: Kan kreatinin artışı, kan ürik asit artışı / hiperürisemi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Azilsartan medoksomil, klortalidon ile birlikte uygulandığında, kan kreatinin sıklığı arttı ve hipotansiyon, yaygın olmayandan yaygın hale geldi.

Azilsartan medoksomil, amlodipin ile birlikte uygulandığında, periferik ödem sıklığı yaygın olmayandan yaygına yükseldi, ancak tek başına amlodipinden daha düşüktü.

Araştırmalar

Serum kreatinin

Azilsartan medoksomil ile tedaviyi takiben serum kreatininde yükselme insidansı, randomize, plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında plaseboya benzerdi. Azilsartan medoksomilin klortalidon gibi diüretiklerle birlikte uygulanması, diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile uyumlu bir gözlem olan, daha büyük bir kreatinin yükselmesi insidansı ile sonuçlandı. Azilsartan medoksomilin diüretiklerle birlikte uygulanması sırasında serum kreatinindeki yükselmeler, tek bir tıbbi ürüne kıyasla daha büyük kan basıncı düşüşleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu yükselmelerin çoğu, denekler tedavi görmeye devam ederken geçici veya progresif değildi. Tedavinin kesilmesinin ardından, tedavi sırasında düzelmeyen yükselmelerin çoğu geri dönüşümlü olmuştur ve çoğu denegın kreatinin seviyeleri başlangıç veya taban çizgisine yakın değerlere dönmüştür.

Ürik asit

Plasebo (4,3 mmol/L) ile karşılaştırıldığında azilsartan medoksomilin (10,8 mmol/L) ile serum ürik asitte küçük ortalama artışlar gözlenmiştir.

Hemoglobin ve hematokrit

Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında hemoglobin ve hematokritte küçük düşüşler (sırasıyla yaklaşık 3 g / L ve yüzde 1 hacim düşüşleri) gözlenmiştir. Bu etki, RAAS'ın diğer inhibitörlerinde de görülür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Farmakolojik değerlendirmelere göre, doz aşımının ana belirtisi muhtemelen semptomatik hipotansiyon ve baş dönmesidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar sırasında, 7 gün boyunca 320 mg'a kadar azilsartan medoksomil günde bir kez uygulanmıştır ve iyi tolere edilmiştir.

Tedavi

Semptomatik hipotansiyon meydana gelirse, destekleyici tedavi başlatılmalı ve yaşamsal belirtiler izlenmelidir. Azilsartan diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin-anjiyotensin sistemine etki eden ajanlar, anjiyotensin II antagonistleri, tek başına

ATC kodu: C09CA09

Azilsartan medoksomil, anjiyotensin II'nin çoklu dokularda reseptör AT₁ 'e bağlanmasını bloke ederek selektif olarak antagonize eden, hızla aktif kısım olan azilsartana hızla dönüştürülen oral yoldan aktif bir ön ilaçtır (bkz. bölüm 5.2). Anjiyotensin II, vazokonstriksiyon, aldosteron sentezinin uyarılması ve salınması, kardiyak stimülasyon ve sodyumun renal reabsorpsiyonunu içeren etkileri ile RAAS'ın başlıca baskılayıcı ajanıdır.

AT₁ reseptörünün blokajı, anjiyotensin II'nin renin salgılanması üzerindeki negatif düzenleyici geri bildirimini inhibe eder, ancak plazma renin aktivitesindeki ve anjiyotensin II dolaşım düzeylerindeki artışlar, azilsartanın antihipertansif etkisinin üstesinden gelmez.

Esansiyel hipertansiyon

Yedi çift kör kontrollü çalışmada, toplam 5.941 hasta (3.672 Azilsartan medoksomil, 801 plasebo ve 1.468 aktif karşılaştırıcı verilmiştir) değerlendirilmiştir. Genel olarak, hastaların % 51'i erkek ve % 26'sı 65 yaşında veya daha yaşlıydı (% 5 > 75 yaş); % 67 beyaz ve % 19 siyahtı.

Azilsartan medoksomil, iki 6 haftalık randomize, çift kör çalışmada plasebo ve aktif karşılaştırıcılar ile karşılaştırıldı. Ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBM) ile 24 saatlik ortalama kan basıncına dayalı olarak plaseboya kıyasla kan basıncındaki düşüşler ve çukurdaki klinik kan basıncı ölçümleri her iki çalışma için aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Ek olarak Azilsartan medoksomil 80 mg, SBP'de onaylanmış en yüksek olmesartan medoksomil ve valsartan dozlarından önemli ölçüde daha fazla azalmaya neden olmuştur.

	Plasebo	Azilsartan medoksomil 20 mg	Azilsartan medoksomil 40 mg	Azilsartan medoksomil 80 mg	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Birincil bitiş noktası:						
24 Saatlik Ortalama SBP: Başlangıçtan (BL) Hafta 6'ya (mm Hg) LS Ortalama Değişim						
Çalışma 1						
BL'den değişim	1,4	-12,2*	-13,5*	-14,6* [†]	-12,6	-
Çalışma 2						
BL'den değişim	-0,3	-	-13,4*	-14,5* [†]	-12	-10,2
Anahtar İkincil Bitiş Noktası:						
Klinik SBP: Başlangıçtan (BL) 6. Haftaya (mm Hg) LS Ortalama Değişim (LOCF)						
Çalışma 1						
BL'den değişim	-2,1	-14,3*	-14,5*	-17,6*	-14,9	-
Çalışma 2						
BL'den değişim	-1,8	-	-16,4* [†]	-16,7* [†]	-13,2	-11,3
OLM-M = olmesartan medoksomil, LS=en küçük kareler, LOCF = ileri taşınan son gözlem						
* Adım adım analiz çerçevesinde Plasebo ile 0,05 düzeyinde önemli fark						
[†] Aşamalı analiz çerçevesinde 0,05 düzeyinde Karşılaştırmalara karşı önemli fark						
# Çalışma 2'de 2.Hafta'da ulaşılan maksimum dozlar, Azilsartan medoksomil için 20 ila 40 mg ve 40 ila 80 mg, olmesartan medoksomil ve valsartan için sırasıyla 20 ila 40 mg ve 160 ila 320 mg güçlü titre edilmiştir.						

Bu iki çalışmada, klinik olarak önemli ve en yaygın yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı ve dislipidemi'dir. Azilsartan medoksomil için olmesartan medoksomil ve valsartan için sırasıyla % 3, % 3,3 ve % 1,8'lik bir insidansla baş dönmesi gözlenmiştir; baş ağrısı % 4,8, % 5,5 ve % 7,6 ve dislipidemi % 3,5, % 2,4 ve % 1,1'dir.

Valsartan veya ramipril ile aktif karşılaştırma çalışmalarında, uzun süreli tedavi sırasında azilsartan medoksomil ile kan basıncını düşürücü etki sürdürülmüştür. Azilsartan medoksomil, ramipril (% 8,2) ile karşılaştırıldığında daha düşük bir öksürük insidansına (% 1,2) sahipti.

Azilsartan medoksomilin antihipertansif etkisi, dozlamanın ilk 2 haftasında meydana geldi ve tam etki 4 haftada elde edildi. Azilsartan medoksomilin kan basıncını düşürücü etkisi de 24 saatlik doz aralığı boyunca korunmuştur. SBP ve DBP için plaseboya göre düzeltilmiş dip-tepe oranları yaklaşık % 80 veya daha yüksekti.

6 aylık tedaviden sonra azilsartan medoksomilin tedavisinin aniden kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon gözlenmedi.

Yaşlı hastalar ve daha genç hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir, ancak bazı yaşlı bireylerde kan basıncını düşürücü etkilere karşı daha fazla hassasiyet göz ardı edilemez (bkz.Bölüm 4.2). Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, antihipertansif etki siyah hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) daha düşüktü.

Azilsartan medoksomil 40 ve 80 mg'ın bir kalsiyum kanal blokeriyle (amlodipin) veya bir tiazid tipi diüretikle (klortalidon) birlikte uygulanması, tek başına diğer antihipertansif ile karşılaştırıldığında kan basıncında ek düşüşlerle sonuçlanmıştır. Baş dönmesi, hipotansiyon ve serum kreatinin yükselmeleri gibi doza bağlı advers olaylar, tek başına azilsartan medoksomil ile karşılaştırıldığında diüretik ile birlikte uygulama ile daha sık görülürken, hipokalemi, tek başına diüretiğe kıyasla daha az sıklıktaydı.

Azilsartan medoksomilin mortalite ve kardiyovasküler morbidite ve hedef organ hasarı üzerindeki yararlı etkileri şu anda bilinmemektedir.

Kardiyak repolarizasyon üzerindeki etki

Sağlıklı deneklerde azilsartan medoksomilin QT/QTc aralığını uzatma potansiyelini değerlendirmek için kapsamlı bir QT/QTc çalışması yapılmıştır. 320 mg azilsartan medoksomil dozunda QT/QTc uzamasına dair kanıt yoktur.

Ek bilgi

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 engelleyici ile kombinasyonunun kullanımını incelemiştir.

ONTARGET, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık veya tip 2 diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda, uç organ hasarına dair kanıtların eşlik ettiği bir çalışmadır. VA NEPHRON-D, tip 2 diabetes mellitus ve diyabetik nefropatili hastalarda yapılan bir çalışmadır.

Bu çalışmalar renal ve / veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde önemli bir yararlı etki göstermezken, monoterapiye kıyasla hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve / veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar aynı zamanda diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de geçerlidir.

ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri bu nedenle diyabetik nefropatili hastalarda eşzamanlı kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints), tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ek olarak var olan kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığı veya her ikisi de olan hastalarda standart bir ADE inhibitörü veya bir anjiyotensin II reseptör bloker tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanmış bir çalışmadır. Olumsuz sonuç riskindeki artış nedeniyle çalışma erken sonlandırıldı. Kardiyovasküler hastalarda ölüm ve inme, aliskiren grubunda plasebo grubuna göre sayısal olarak daha sık görülmüştür ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon), plasebo grubuna göre aliskiren grubunda daha sık bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, hipertansiyondaki pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde azilsartan medoksomil ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü erteledi (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral uygulamayı takiben, azilsartan medoksomil, gastrointestinal kanalda ve/veya emilim sırasında hızla aktif parça azilsartana hidrolize edilir. *In vitro* çalışmalara göre, karboksimetilenbutenolidaz, bağırsak ve karaciğerde hidrolizde rol oynar. Ek olarak, plazma esterazlar, azilsartan medoksomilin azilsartana hidrolizinde rol oynar.

Emilim:

Azilsartan medoksomilin plazma düzeylerine göre tahmini mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Azilsartan medoksomilin oral uygulamasından sonra, azilsartanın pik plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) 1,5 ila 3 saat içinde ulaşılır. Yiyecekler, azilsartanın biyoyararlanımını etkilemez (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Azilsartanın dağılım hacmi yaklaşık 16 litredir. Azilsartan, başlıca serum albümini olmak üzere plazma proteinlerine (>% 99) yüksek oranda bağlanır. Protein bağlanması, önerilen dozlarla elde edilen aralığın çok üzerindeki azilsartan plazma konsantrasyonlarında sabittir.

Biyotransformasyon:

Azilsartan, iki birincil metabolite metabolize olur. Plazmadaki ana metabolit, metabolit M-II olarak adlandırılan O-dealkilasyon ile oluşturulur ve minör metabolit, metabolit M-I olarak adlandırılan dekarboksilasyon ile oluşturulur. İnsanlarda majör ve minör metabolitlere sistemik maruziyet, sırasıyla azilsartaninkinin yaklaşık % 50'si ve % 1'inden azdı. M-I ve M-II, azilsartan medoksomilin farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmaz. Azilsartan metabolizmasından sorumlu ana enzim CYP2C9'dur.

Eliminasyon:

¹⁴C-işaretli azilsartan medoksomilin oral bir dozunu takiben, radyoaktivitenin yaklaşık % 55'i feçeste ve yaklaşık % 42'si idrarda geri kazanılmış ve dozun % 15'i azilsartan olarak idrarla

atılmıştır. Azilsartanın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 11 saattir ve renal klirens yaklaşık 2,3 ml / dakikadır. Azilsartanın kararlı durum düzeylerine 5 gün içinde ulaşılır ve günde bir kez tekrarlanan kapatma ile plazmada birikme olmaz.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

Maruziyetteki doz orantılılığı, tekli veya çoklu dozlamadan sonra 20 mg ila 320 mg arasındaki azilsartan medoksomil doz aralığında azilsartan için oluşturulmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Hafif (Child-Pugh A) veya orta şiddette (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5 güne kadar azilsartan medoksomil uygulaması, azilsartan maruziyetinde hafif bir artışla sonuçlanmıştır (EAA 1,3 ila 1,6 kat artmıştır, bkz. Bölüm 4.2). Azilsartan medoksomil, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda azilsartan toplam maruziyeti (EAA) +% 30, +% 25 ve +% 95 artmıştır. Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda artış (+% 5) gözlenmedi. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda klinik deneyim yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Hemodiyaliz azilsartanı sistemik dolaşımdan uzaklaştırmaz.

Pediyatrik popülasyon

Azilsartanın farmakokinetiği 18 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Azilsartanın farmakokinetiği, genç (18-45 yaş aralığı) ve yaşlı (65-85 yaş aralığı) hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermemektedir.

Cinsiyet

Azilsartanın farmakokinetiği erkekler ve kadınlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermez. Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Irk

Azilsartanın farmakokinetiği, siyah ve beyaz popülasyonlar arasında önemli ölçüde farklılık göstermez. Irk bazında doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlik çalışmalarında, ana insan metaboliti olan azilsartan medoksomil ve M-II, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme toksisitesi, mutajenite ve kanserojenlik açısından incelenmiştir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, klinik terapötik aralıkta olanla karşılaştırılabilir maruziyet üreten dozlar, normotansif hayvanlarda kırmızı hücre parametrelerinde azalmaya,

böbrek ve renal hemodinamikte değişikliklere ve serum potasyumunda artışa neden olmuştur. Oral salin takviyesi ile engellenen bu etkilerin hipertansiyon tedavisinde klinik önemi yoktur.

Sıçanlarda ve köpeklerde, artmış plazma renin aktivitesi ve renal jukstaklomerular hücrelerin hipertrofisi / hiperplazisi gözlenmiştir. Aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin bir sınıf etkisi olan bu değişiklikler, klinik öneme sahip görünmemektedir.

Azilsartan ve M-II plasentayı geçtiği ve hamile sıçanların fetüslerinde bulunduğu ve emziren sıçanların sütüne geçtiği görülmüştür. Üreme toksisitesi çalışmalarında, erkek veya dişi doğurganlığı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Teratojenik etkiye dair bir kanıt yoktur, ancak hayvan çalışmaları, daha düşük vücut ağırlığı, fiziksel gelişimde hafif bir gecikme (gecikmiş kesici diş püskürmesi, kulak kepçesi dekolmanı, göz açılması) ve daha yüksek ölüm oranı gibi yavruların doğum sonrası gelişimi için bazı tehlikeli potansiyeller olduğunu göstermiştir.

Azilsartan ve M-II, *in vitro* çalışmalarda mutajenite ve ilgili klastojenik aktivite kanıtı göstermedi ve sıçanlarda ve farelerde karsinojenite kanıtı göstermedi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Hidroksipropil selüloz

Maleik asit

Sodyum karbonat

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında, sıkıca kapatılmış şişede nemden ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak kullanılan indüksiyon tekniği ile sızdırmazlığı sağlanarak kapatılmış, çocuk koruyuculu 38 mm çapındaki kapak ve 6 g (2 x 3 g) desikan içeren beyaz opak 100 cc HDPE şişedir. Bir kutu içerisinde 28 adet tablet içeren bir şişe ve kullanma talimatı ile birlikte 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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel : 0 212 692 92 92

Fax : 0 212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/551

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ