Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/1/teveten-600-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09CA02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEVETEN® 600 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet;
Etkin madde olarak, 600 mg eprosartana eşdeğer eprosartan mesilat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sığır kaynaklı laktoz monohidrat…… 43,30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Kapsül şeklinde, beyaz renkli film kaplı tablettir. Bir yüzünde "5046", basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Eprosartan esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

TEVETEN® tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TEVETEN® tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz, günde bir defada 600 mg eprosartandır.

Çoğu hastada kan basıncının maksimum düzeyde düşürülebilmesi 2 veya 3 hafta sürebilir.

Özellikle, hidroklorotiyazid gibi tiyazid grubu diüretikler veya uzatılmış salımlı nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin eklenmesinin eprosartan ile birlikte aditif etki sağladığı gösterilmiştir.

Uygulama şekli:
Eprosartan yemeklerle birlikte veya aç karnına uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrekyetmezliği:
Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <60 ml/dk.), günlük doz 600 mg'dan fazla olmamalıdır.

Karaciğeryetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrikpopülasyon:
Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığı için çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Hemodinamik olarak önemli bilateral renovasküler hastalık veya fonksiyonel tek böbreğin şiddetli stenozu,
- TEVETEN® ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Gebelikte kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği
Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda eprosartan kullanıldığında, bu hasta popülasyonunda deneyim sınırlı olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği
Hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥30 ml/dk.) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi <30 ml/dk. olan veya diyalize giren hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Böbrek yetmezliği riski olan hastalar
Böbrek fonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin doğal olarak artmış olduğu bazı hastalarda (örn. ciddi kardiyak yetmezliği [NYHA-sınıflandırma: sınıf IV], bilateral renal arter stenozu veya tek böbreği olan hastalarda renal arter stenozu) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile yapılan tedavi sırasında oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği gelişme riski vardır. Bu olayların, diüretik kullanan hastalarda meydana gelme ihtimali daha fazladır. Bu tür duyarlı hastalarda böbrek fonksiyon yetersizliğinin ortaya çıkma riskinin benzer olup olmadığının belirlenmesi için eprosartan gibi anjiyotensin II reseptörü blokörleri ile ilgili yeterli terapötik deneyim yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eprosartan kullanılacağı zaman, eprosartan ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin seyri boyunca belirli aralıklarda böbrek

fonksiyonları değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi halinde eprosartan tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Bu sınıftaki diğer ajanlar ve ayrıca ADE inhibitörler ile elde edilen deneyime dayanılarak aşağıdaki önlemler eklenmiştir:

Hiperkalemi
Renin-anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünler ile yapılan tedavi sırasında, özellikle böbrek ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi meydana gelebilir. Risk taşıyan hastalarda serum potasyum düzeyi dikkatli şekilde izlenmelidir.

Renin-anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımı ile elde edilen deneyime dayanılarak, eprosartan ile birlikte kullanılan potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlu destekler veya potasyum düzeyini artırabilen diğer tıbbi ürünler (örn. heparin) serum potasyum seviyesinde artışa neden olabilir ve bu nedenle TEVETEN® ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual 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 dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Primer hiperaldosteronizm
Primer hiperaldosteronizmi olan hastaların eprosartan ile tedavi edilmesi tavsiye edilmez.

Hipotansiyon
Şiddetli sıvı ve/veya tuz yoksunluğu olan hastalarda (örn. yüksek doz diüretik tedavisi) semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Bu koşullar tedaviye başlanmadan önce düzeltilmelidir.

Koronerkalphastalığı
Koroner kalp hastalığı olan hastalardaki klinik deneyim sınırlıdır.

Aort ve mitral kapak darlığı/ Hipertrofik kardiyomiyopati
Tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, eprosartan, aort ve mitral kapak darlığı veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbreknakli
Yakın zamanda böbrek nakli yapılmış hastalarla ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Hamilelik
Hamilelik sırasında anjiyotensin II reseptör blokörlerine başlanmamalıdır. Devam eden anjiyotensin II reseptör blokör tedavisinin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, hamile kalmayı düşünen hastalar, hamilelikteki güvenlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif

ilaçlarla tedavi edilmelidir. Hamilelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör blokör ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer uyarılar ve önlemler
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile gözlendiği şekilde, muhtemelen siyahi hipertansif popülasyonunda düşük renin seviyesinin daha fazla görülmesinden dolayı eprosartan ve diğer anjiyotensin II reseptör blokörlerinin, siyahi olmayan insanlara göre siyahi insanlarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olduğu açık şekilde görülmektedir.

Bu ilaç laktoz monohidrat içerir. Seyrek görülen kalıtsal sorunlar olan, galaktoz intoleransı, Lap laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda serum potasyum konsantrasyonunda önemli ölçüde yükselme gözlendiğinden ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımı ile elde edilen deneyime dayanılarak, eş zamanlı potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlu destekler veya serum potasyum düzeyini arttıran diğer ilaçların kullanımı (örn. heparin) serum potasyumunda artışa neden olabilir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE- inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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).

Antihipertansif etki, diğer antihipertansif ajanlar ile artabilir.

Lityum ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında, serum lityum düzeylerinde geri dönüşümlü artış ve toksisite oluşumu bildirilmiştir. Eprosartan kullanımı ile benzeri bir etkinin oluşabileceği göz ardı edilemez, bu nedenle birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeyleri dikkatlice izlenmelidir.

İn vitro çalışmalarda eprosartanın insan sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E ve 3A alt tiplerini inhibe etmediği gösterilmiştir.

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, anjiyotensin II reseptör blokörleri ve NSAII'lerin birlikte kullanımı, özellikle sınırda böbrek yetmezliği olan hastalarda akut böbrek yetmezliği ve serum potasyum seviyesinde artış dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olabilir. Kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve birlikte tedavinin başlamasından sonra ve daha sonra periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

NSAII indometazin ile losartanın birlikte kullanımı, anjiyotensin II reseptör blokörünün etkinliğinin düşmesine yol açmıştır, sınıf etkisi göz ardı edilemez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine devam edilmesi mutlaka gerekli görülmezse hamile kalmayı düşünen hastalar hamilelikte kullanımı için güvenlik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebelikte kontrendikedir.

Hamileliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenite riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesinleşmiş değildir. Ancak riskteki küçük artış dışlanamaz. Anjiyotensin II reseptör blokörlerindeki risk için kontrollü epidemiyolojik veri bulunmasa da benzer risk bu ilaç grubu için de geçerli olabilir.

Hamilelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör blokörü ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterlerde anjiyotensin II reseptör blokör tedavisine maruziyetin insanda fetal toksisite (renal işlevlerde azalma, oligohidroamniyoz, kafatası kemikleşme retardasyonu) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Hamileliğin 2. Trimesterinden itibaren anjiyotensin II reseptör blokörüne maruziyette böbrek işlevlerinin ve kafatasının ultrason tetkiki önerilmektedir. Anneleri anjiyotensin II reseptör blokörü alan bebekler hipotansiyon için yakın takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi
Emzirme döneminde TEVETEN® kullanımına yönelik bilgi olmadığı için TEVETEN® önerilmemektedir ve özellikle yenidoğan veya prematüre bebek emziren kadınlarda emzirme sırasında daha iyi güvenlik profili kanıtlanmış alternatif tedaviler tercih edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Fertilite üzerine klinik veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Eprosartanın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ancak farmakodinamik özellikleri temel olarak ele alındığında, eprosartanın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmez. Bununla birlikte hipertansiyon tedavisi sırasında ara sıra sersemlik veya yorgunluk oluşabileceği araç ve makine kullanırken dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Eprosartan ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen istenmeyen etkiler, hastaların sırası ile %11 ve %8'inde görülen baş ağrısı ve spesifik olmayan gastrointestinal şikayetlerdir.

Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100, <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); Çok seyrek (<1/10.000), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda eprosartan ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers olaylar (n=2316)

MedDRA sistem organ sınıfına göre:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık*

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı*
Yaygın: Baş dönmesi*

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Rinit

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Spesifik olmayan sindirim sistemi şikayetleri (örn: bulantı, ishal, kusma)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Alerjik deri reaksiyonları (örnek: Döküntü, kaşıntı).
Yaygın olmayan: Anjiyoödem*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni

*Plasebodan daha yüksek sıklığa sahip değildir.

Pazarlama sonrası deneyim
Klinik çalışmalarda bildirilen bu advers olaylara ek olarak, eprosartanın piyasaya sunulmasından sonraki dönemde spontan olarak bildirilen yan etkileri aşağıda verilmiştir. Mevcut verilere dayanılarak bu yan etkilerle ilgili bir sıklık tahmini mümkün değildir ve bilinmemektedir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Risk altındaki hastalarda (örn: renal arter stenozu olanlarda), renal yetmezlik de dahil, renal fonksiyon bozukluğu

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları
Artralji

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
İnsanlardaki doz aşımı ile ilgili olarak sınırlı veri bulunmaktadır. Eprosartan, fare ve sıçanlarda 3000 mg/kg doza kadar, köpeklerde 1000 mg/kg doza kadar oral olarak alındığında iyi tolere edilmiş ve mortalite gözlenmemiştir. Pazarlama sonrası gelen bireysel

kayıtlara göre, maksimum 12000 mg doz alımı bildirilmiştir. Hastaların çoğunda şikayet bildirilmemiştir. 12000 mg eprosartan kullanımı sonrası bir vakada dolaşım kollapsı meydana gelmiştir. Hasta tamamen iyileşmiştir. Doz aşımının en sık bulgusu hipotansiyondur. Eğer semptomatik hipotansiyon gelişirse, destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri,
ATC kodu: C09CA02

Eprosartan, potent, sentetik, oral yoldan kullanıldığında aktif, non-bifenil ve non-tetrazol bir anjiyotensin II reseptör blokörüdür ve seçici olarak AT_1 reseptörlerine bağlanır.
Anjiyotensin II etkili bir vazokonstriktördür ve hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir yeri olan renin-anjiyotensin –aldosteron sisteminin primer aktif hormonudur. Anjiyotensin II birçok dokuda (damar düz kasları, suprarenaller, böbrek, kalp) AT_1 reseptörüne bağlanır ve vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu ve aldosteron salgılanması gibi önemli biyolojik etkilere yol açar. Anjiyotensin II kalp ve düz kas hücresi çoğalmasına etkisi aracılığıyla kardiyak ve vasküler hipertrofi gelişimine katılmaktadır.

Eprosartan, sağlıklı gönüllülerde anjiyotensin II'nin kan basıncı, renal kan akımı ve aldosteron salgılanması üzerindeki etkilerini antagonize eder. Hipertansif hastalarda, eprosartan tek doz ya da ikiye bölünmüş dozlar halinde uygulandığında benzer kan basıncı kontrolü sağlanır. Plasebo kontrollü çalışmalarda günde tek doz 600-800 mg eprosartan ile tedavi edilen 299 hastada ilk doz sonrası postural hipotansiyon oluştuğuna dair bir kanıt görülmemiştir. Eprosartan ile tedavinin kesilmesi, kan basıncında hızlı bir rebound etki ile artışa neden olmamaktadır.

Eprosartan, hafif ila orta derecede hipertansiyon hastalarında (oturma halinde DKB $\geq$ 95 mmHg ve <115 mm Hg) ve şiddetli hipertansiyon hastalarında (oturma halinde DKB $\geq$ 115 mmHg ve $\leq$125 mm Hg) değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda günde tek doz 1200 mg eprosartanın 8 hafta boyunca uygulandığı 72 hastada etkili olduğu gösterilmiştir. Günde 1200 mg'a dek dozların kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda doz ile bildirilen advers olay insidansı arasında açık bir ilişki yoktur.

Hipertansiyon hastalarında, kan basıncındaki azalma kalp hızında herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.
Hipertansif hastalarda eprosartan açlık trigliserid, total kolesterol ya da LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeylerini etkilemez. Ek olarak, eprosartanın açlık kan şekeri düzeyi üzerine etkisi yoktur.

Eprosartan renal otoregülasyon mekanizmalarını etkilemez. Sağlıklı erişkin erkeklerde eprosartanın, ortalama efektif renal plazma akımını artırdığı gösterilmiştir. Eprosartanın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve renal yetersizliği olanlarda normal renal fonksiyonların üzerinde zararlı etkisi yoktur. Eprosartan, sağlıklı erkeklerde, hipertansiyonlu hastalarda veya farklı derecede renal yetersizliği olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızını düşürmez. Tuz alımının kısıtlandığı diyete alınmış sağlıklı kişilerde eprosartanın natriüretik etkisi vardır.

Eprosartan idrarla ürik asit atılımını önemli derecede etkilemez.

Eprosartan, bradikinine (ADE tarafından oluşan) bağlı öksürük gibi etkilerin oluşumunu artırmaz. Eprosartan ve bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda oluşan öksürük sıklığını karşılaştırmak için spesifik olarak tasarlanan bir çalışmada, kuru ve inatçı öksürük sıklığı, eprosartan ile tedavi edilen hastalarda (% 1,5) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi edilen hastalara (% 5,4) göre anlamlı şekilde daha azdır ($p<0,05$). Daha önce anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi edilirken öksürük şikayeti olan hastalardaki öksürük sıklığını araştıran daha ileri bir çalışmada, kuru ve inatçı öksürük sıklığı, eprosartan alan hastalarda % 2,6, plasebo alanlarda % 2,7 ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalarda % 25 olarak bulunmuştur ($p<0,01$, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüne karşı eprosartan).

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 blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.
ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.
Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler 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 anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.
Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Eprosartanın oral yoldan tek doz olarak 300 mg uygulanmasını takiben mutlak biyoyararlanımı %13 civarındadır. Bu durum oral yoldan alındığında emilimin kısıtlı olmasına bağlıdır. Eprosartan aç karnına oral yoldan alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1 ila 2 saatte ulaşır. Plazma konsantrasyonları 100 – 200 mg dozlarda orantısaldır, ancak 400 ve 800 mg dozlarda orantısallık daha azdır.

Dağılım:
Eprosartanın besinlerle beraber alınması, klinik yönden önemli olmayan C_{max} ve EAA (eğri altındaki alan) değerlerinde gözlenen minör değişikliklerle (maks %25) emilimini uzatmaktadır.

Eprosartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (yaklaşık % 98) ve tedavi edici dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığında sabit kalmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarının yaş, cinsiyet, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği gibi faktörlerden etkilenmediği, ancak ileri düzeyde böbrek yetmezliği olan az sayıda hastada azaldığı gösterilmiştir.

İntravenöz yoldan [^{14}C] eprosartan verilmesini takiben radyoaktivitenin yaklaşık % 61'i feçeste, yaklaşık %37'si idrarda toplanmaktadır. [14C] eprosartanın oral uygulamasını takiben ise, radyoaktivite %90 civarında feçeste ve yaklaşık %7 civarında idrarda saptanmaktadır.

Biyotransformasyon:
Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
Eprosartanın oral alımını takiben terminal eliminasyon yarılanma ömrü, tipik olarak, 5-9 saat arasındadır. Kronik eprosartan kullanımında hafif bir birikim (%14) görülür.
İnsan deneklerde oral ve intravenöz yoldan uygulanan [^{14}C]eprosartan dozlamasını takiben, plazma ve feçeste ilaç ilişkili madde olarak sadece eprosartan tespit edilmiştir. İdrarda, tespit edilen radyoaktivite atığının yaklaşık % 20'si eprosartan açil glukuronid, % 80'i ise değişmeden kalan eprosartandır.
Eprosartanın dağılım hacmi 13 litre civarındadır. Total plazma klerensi ise yaklaşık 130 ml/dakika düzeyindedir. Safra ve renal atılım eprosartanın eliminasyonuna katkıda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda eprosartanın EAA ve Cmaks değerlerinin her ikisi de (ortalama yaklaşık 2 katı kadar) artmaktadır, ancak bu doz ayarlaması gerektiren bir durum oluşturmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
100 mg'lık tek doz eprosartan uygulamasını takiben, eprosartanın EAA değerleri (C_{maks} artmaksızın), karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama olarak yaklaşık %40 artmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalara intravenöz eprosartan uygulanmadığından eprosartan plazma klerensi ölçülememiştir.

Böbrek yetmezliği:
Ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülere (n=7) göre, orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 30-59 ml/dak) hastalarda (n=11) yaklaşık %30 ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan az sayıda hastada (n=3) (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) yaklaşık %50 daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada diyaliz hastalarında (n=9) normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilere (n=10) göre EAA yaklaşık %60 daha yüksek bulunmuştur.

Eprosartanın farmakokinetiği erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite
Günde 1000 mg/kg'a dek oral eprosartan, sıçanlarda 6 aya kadar, köpeklerde ise 1 yıla kadar ilaç ile ilişkili anlamlı bir toksisiteye yol açmamıştır.

Üreme ve gelişme toksisitesi
Gebe tavşanlarda, sadece hamileliğin son dönemlerinde 10 mg/kg vücut ağırlığı /gün dozunda uygulanan eprosartanın maternal ve fetal mortaliteye yol açtığı gösterilmiştir. 3mg/kg vücut ağırlığı /gün dozda ise maternal toksisite gözlenmiş, ancak fetal etkiler görülmemiştir.

Genotoksisite
İn vitro ve *in vivo* testlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

Karsinojenisite
2 yıl süre ile sıçanlara 600 mg/kg vücut ağırlığı /gün ve farelere 2000 mg/kg vücut ağırlığı /gün'e kadar verilen dozlarda karsinojenite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Sığır kaynaklı laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Krospovidon
Magnezyum stearat
Saf su
Hipromelloz
Makrogol 400
Polisorbat 80
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içerir.
Opak veya şeffaf PVC/Aclar/Alu blisterlerdir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

119 – 60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/YENİLEME TARİHİ

22.03.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ