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 PLUS 40 mg/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Azilsartan kamedoksomil ..... 42,68 mg (40 mg Azilsartan medoksomile eşdeğer)
Klortalidon ..... 12,5 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum karbonat ..... 0,92 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Konvansiyonel dozaj formunda, hızlı salım yapan, soluk kırmızı, bir yüzü 40 diğer yüzü 12,5 baskılı yuvarlak bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
AZEDOK PLUS, bir anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) olan azilsartan ve kan basıncını düşürmek için hipertansiyon tedavisi için endike tiyazid benzeri diüretik kombinasyon ürünü klortalidonun kombinasyonudur.

- Monoterapi ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda,
- Kan basıncı hedeflerine ulaşmaya yardımcı olmak için birden fazla ilaca ihtiyaç duyması muhtemel hastalarda başlangıç tedavisi olarak.

Kan basıncını düşürmek, başta felçler ve miyokard enfarktüsleri olmak üzere ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay riskini azaltır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
AZEDOK PLUS'ın önerilen başlangıç dozu günde bir kez ağızdan alınan 40/12,5 mg'dır. AZEDOK PLUS, 80 mg azilsartan medoksomile eşdeğer azilsartan kademoksomil veya 25 mg klortalidon ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda ilave kan basıncını düşürmek için kullanılabilir.

Antihipertansif etkinin çoğu 1 ila 2 hafta içinde görülür. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için gerektiğinde 2 ila 4 hafta sonra dozaj 40/25 mg'a yükseltilebilir. Maksimum doz 40/25 mg'dır. 40/25 mg'ın üzerindeki AZEDOK PLUS dozları muhtemelen yararlı değildir. Sıvı hacmi azalmış hastalarda kullanımdan önce uygun sıvı hacmine düzeltin.

Bireysel bileşenlere (azilsartan ve klortalidon) göre titre edilen hastalar, bunun yerine karşılık gelen AZEDOK PLUS dozunu alabilir.

AZEDOK PLUS, gerektiğinde diğer antihipertansif ajanlarla birlikte uygulanabilir.

Uygulama şekli:
AZEDOK PLUS ağızdan kullanım içindir ve yiyecekle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer yetmezliği:
Azilsartan
Azilsartan 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 kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu hastalarda başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için, önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Klortalidon
Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyici karaciğer hastalığı olan hastalarda sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler özellikle karaciğer sirozu olan hastalarda hepatik komaya neden olabilir.

İntravasküler hacim azalması
İntravasküler hacim azalması veya tuz kaybı olan hastalar için (örn. Kusma, ishal veya yüksek dozda diüretik alan hastalar), AZEDOK PLUS 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:
Azilsartan
Şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hipertansif hastalarda, bu hastalarda azilsartan kullanımına ilişkin deneyim olmadığı için dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Hemodiyaliz azilsartanı sistemik dolaşımdan uzaklaştırmaz.

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

Klortalidon
Klortalidon, azotemiyi hızlandırabilir.

Pediatrik popülasyon:
0 ila 18 yaş altı arası çocuklarda ve adolesanlarda güvenlilik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):
Yaşlı hastalarda AZEDOK PLUS ile ilgili doz ayarlaması gerekli değildir. AZEDOK PLUS ile yapılan klinik çalışmalarda toplam hastaların %24'ü yaşlı (65 yaş veya üzeri); %5,7'si 75 yaş ve üzerindedir. Yaşlı hastalar ve genç hastalar arasında güvenlik veya etkinlik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir, ancak bazı yaşlı bireylerin daha fazla duyarlılığı göz ardı edilememelidir.

Hipotansiyon riski taşıyan çok yaşlılarda (≥ 75 yaş), başlangıç dozu olarak 20 mg bulunmadığı için, AZEDOK PLUS kullanımı 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 PLUS'ın titrasyonuna ve eşzamanlı tedaviye daha sık ihtiyaç duyulabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Azilsartan kamedoksomile, klortalidona ve diğer sülfonamid türevlerine veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa,
- AZEDOK PLUS anürisi olan hastalarda kontrendikedir.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Şiddetli hepatik yetmezlik ya da renal yetmezlik (kreatinin klirensi <30 mL/dak),
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi ve hiperkalsemi, hiperürisemi (gut veya ürik asit taşı geçmişi),
- Tedavi edilmemiş Addison hastalığı,
- Eş zamanlı lityum tedavisi,
- AZEDOK PLUS aliskiren içeren ürünlerle eşzamanlı kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dak/1,73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Aktive edilmiş renin-anjiyotensin 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 PLUS 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 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
Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir.

Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Klortalidon
Tiyazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında görülür. Advers reaksiyonlar arasında fetal veya neonatal sarılık ve trombositopeni bulunur.

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

Klortalidon
Böbrek hastalığı olan hastalarda klortalidon azotemiyi hızlandırabilir. Artmış kan üre nitrojeni ile gösterildiği gibi ilerleyici böbrek yetmezliği belirginleşirse, diüretik tedavisinin kesilmesi veya durdurulması düşünülmelidir.

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

Hacim veya tuz eksikliği olan hastalarda hipotansiyon
Hacim veya tuz eksikliği olan hastalar (örn. yüksek doz diüretikler ile tedavi edilenler) gibi aktif renin-anjiyotensin sistemi olan hastalarda, AZEDOK PLUS tedavisine başlandıktan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Bu tür hastalar muhtemelen birden fazla ilaçla tedaviye başlamak için iyi adaylar değildir; bu nedenle, AZEDOK PLUS uygulamasından önce hacim düzeltilmelidir. Hipotansiyon meydana gelirse, hasta sırtüstü pozisyona getirilmeli ve gerekirse intravenöz normal salin infüzyonu verilmelidir. Geçici bir hipotansif yanıt, daha ileri

tedavi için bir kontrendikasyon değildir ve genellikle kan basıncı stabilize olduğunda zorluk çekmeden devam edilebilir.

Serum elektrolit dengesizlikleri
Tiyazid diüretikleri hiponatremiye ve hipokalemiye neden olabilir. Renin anjiyotensin sistemini inhibe eden ilaçlar hiperkalemiye neden olabilir. Hipokalemi, klortalidon ile gelişebilen doza bağlı bir advers reaksiyondur. Dijitalisin birlikte uygulanması hipokaleminin olumsuz etkilerini şiddetlendirebilir. Serum elektrolitleri periyodik olarak izlenmelidir.

AZEDOK PLUS, klortalidon ile ilişkili hipokalemiyi hafifletir. Başlangıçta potasyum seviyeleri normal olan hastalarda, AZEDOK PLUS ile tedavi edilen hastaların %1,7'si, azilsartan ile tedavi edilen hastaların %0,9'u ve klortalidon ile tedavi edilen hastaların %13,4'ü düşük potasyum değerlerine (3,4 mmol/L'den az) geçmiştir.

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

Hiperkalemi
RAAS'ı etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimlere dayanarak, AZEDOK PLUS'ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum düzeylerini artırabilecek 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.

İntestinal anjiyoödem
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare görülmüştür. Semptomlar anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır. İntestinal anjiyoödem teşhis edilirse, AZEDOK PLUS kesilmeli, uygun izleme başlatılmalı ve semptomlar ortadan kalkana kadar devam ettirilmelidir.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati
Aort veya mitral kapak stenozu veya hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati (HOCM) hastalarına 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 PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Hiperürisemi
Klortalidon
Klortalidon veya diğer tiyazid diüretikleri alan bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya bariz gut gelişebilir.

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

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 ve lityumun eşzamanlı kullanımıyla ilgili deneyim eksikliğinden dolayı bu kombinasyon önerilmemektedir. Lityum renal klirensi, klortalidon gibi diüretikler tarafından azaltılır. Tiyazid ve ilgili diüretikler, lityumun renal klirensini azalttıkları için serum lityum seviyelerinde hızlı bir artışa neden olabilir. Kombinasyon gerekliyse, serum lityum seviyelerinin dikkatlice izlenmesi önerilir.

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması gerekenler
Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit>3 g/gün dahil) ve seçici olmayan NSAİİ'ler
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, NSAİİ'ler (yani seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>3 g/gün) ve seçici olmayan NSAİİ'ler) ile aynı anda uygulandığında, antihipertansif etkide azalma meydana gelebilir.

Bazı non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (örn. indometazin) eş zamanlı uygulanması, klortalidonun diüretik ve antihipertansif aktivitesini azaltabilir; yatkınlığı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğuna dair izole raporlar olmuştur.

Ayrıca, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile NSAİİ'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.

İnsülin ve oral antidiyabetik ajanların dozajının ayarlanması gerekebilir.

Siklosporin ile eş zamanlı tedavi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Diüretikler, kürar türevlerinin ve antihipertansif ilaçların (örn. guanetidin, metildopa, β-blokerler, vazodilatörler, kalsiyum antagonistleri ve ACE inhibitörleri) etkisini güçlendirir.

Diüretiklerin hipokalemik etkisi kortikosteroidler, ACTH, beta-2 agonistler, amfoterisin ve karbenoksolon tarafından güçlendirilebilir.
Tiyazid kaynaklı hipokalemi veya hipomagnezemi, dijitalis kaynaklı kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımı, gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızındaki azalmaya bağlı olarak antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden) tarafından artırılabilir.

Tiyazid diüretiklerinin emilimi, kolestiramin gibi anyonik değişim reçinelerinin varlığında bozulur. Farmakolojik etkide bir azalma beklenebilir.

Tiyazid diüretiklerinin eş zamanlı uygulanması, allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığını artırabilir, amantadin kaynaklı yan etki riskini artırabilir, diazoksitin hiperglisemik etkisini artırabilir ve sitotoksik ajanların (örn. siklofosfamid, metotreksat) böbrek atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini güçlendirebilir.

Hem kalsiyum tuzlarının hem de D vitamininin farmakolojik etkileri, tiyazid diüretikleriyle birlikte verildiğinde klinik olarak önemli seviyelere çıkarılabilir. Sonuçta ortaya çıkan hiperkalsemi genellikle geçicidir ancak hiperparatiroidizmli hastalarda kalıcı ve semptomatik (zayıflık, yorgunluk, iştahsızlık) olabilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri ve potasyum düzeylerini artırabilecek 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).

<u>Ek bilgiler</u>
Klinik çalışma verileri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskirenin 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 veya azilsartan çalışmalarında klinik olarak önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. Sitokrom P450 (CYP) prob substratlarının bir karışımı ile uygulanmasını takiben, kafein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), dekstrometorfan (CYP2D6) veya midazolam (CYP3A4) ile klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Azilsartan kamedoksomil, 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.

Pediatrik 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
Azilsartanın 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 fetotoksisitesini (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).

Kullanımı sonucu hipovolemi, artan kan viskozitesi ve azalmış plasenta perfüzyonu ile ilişkili olabileceğinden, gebelikte ödem veya hipertansiyon tedavisi için diüretik kullanımından en iyi şekilde kaçınılmalıdır. Tiyazid diüretiklerinin kullanımıyla ilişkili fetal kemik iliği depresyonu, trombositopeni ve fetal ve neonatal sarılık raporları vardır.

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

Klortalidon anne sütüne geçer; Klortalidon alan anneler bebeklerini emzirmekten kaçınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Azilsartanın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir. Klinik olmayan çalışmalar, azilsartanın sıçanlarda erkek veya dişi fertiliteyi etkilemediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Azilsartanın 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 dozlarıyla, 56 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalarda güvenlik açısından değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalarda, azilsartan ile tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta şiddette olup, genel insidans plaseboya benzerdir. En yaygın yan etki baş dönmesiydi. Bu tedavide advers reaksiyonların görülme sıklığı cinsiyet, yaş veya ırktan etkilenmemiştir. Bir plasebo kontrollü çalışmada, 20 mg azilsartan 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek:	Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz ve eozinofili

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:	Özellikle daha yüksek dozlarda, hipokalemi, hiperürisemi ve kan lipid düzeylerinde artış
Yaygın:	Hiponatremi, hipomagnezemi ve hiperglisemi
Yaygın olmayan:	Gut
Seyrek:	Hiperkalsemi, glikozüri, diyabetik metabolik durumun kötüleşmesi
Çok seyrek:	Hipokloremik alkaloz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Baş dönmesi
Seyrek:	Parestezi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor:	Koroidal efüzyon

Kardiyak hastalıklar

Seyrek:	Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Postural hipotansiyon
Yaygın olmayan:	Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek:	İdiyosenkratik pulmoner ödem (solunum bozuklukları)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Diyare, iştahsızlık ve hafif gastrointestinal rahatsızlık
Yaygın olmayan:	Bulantı
Seyrek:	Hafif mide bulantısı ve kusma, mide ağrısı, kabızlık
Çok seyrek:	Pankreatit
Bilinmiyor:	İntestinal anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4)

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek:	İntrahepatik kolestaz veya sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Kurdeşen ve diğer deri döküntüleri
Yaygın olmayan:	Kaşıntı, anjiyoödem
Seyrek:	Fotosensitizasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas spazmı
Bilinmiyor: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Alerjik interstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: İmpotans

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, klortalidon ile birlikte uygulandığında, kan kreatini yükselme sıklığı artmıştır ve hipotansiyon, yaygın olmayandan yaygın hale gelmiştir.

Azilsartan, amlodipin ile birlikte uygulandığında, periferik ödem sıklığı yaygın olmayandan yaygına yükselmiştir, ancak tek başına amlodipinden daha düşüktür.

Araştırmalar
Serum kreatinin
Azilsartan ile tedaviyi takiben serum kreatininde yükselme insidansı, randomize, plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında plaseboya benzerdi. Azilsartanın 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 sonuçlanmıştır. Azilsartanın diüretiklerle birlikte uygulanması sırasında serum kreatinindeki yükselmeler, tek bir tıbbi ürüne kıyasla daha büyük kan basıncı düşüşleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu yükselmelerin çoğu, gönüllüler tedavi görmeye devam ederken geçicidir veya progresif değildir. Tedavinin kesilmesinin ardından, tedavi sırasında düzelmeyen yükselmelerin çoğu geri dönüşümlü olmuştur ve çoğu deneğin kreatinin seviyeleri başlangıç değerine veya başlangıç değerlerine yakın değerlere dönmüştür.

Ürik asit
Plasebo (4,3 mcmol/L) ile karşılaştırıldığında azilsartan (10,8 mcmol/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
Azilsartan
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 günde bir kez uygulanmıştır ve iyi tolere edilmiştir.

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

Klortalidon
Akut doz aşımı belirtileri mide bulantısı, halsizlik, baş dönmesi ve elektrolit dengesindeki bozuklukları içerir. İlacın fare ve sıçandaki oral LD50 değeri 25.000 mg/kg vücut ağırlığının üzerindedir. İnsanlarda minimum öldürücü doz (MLD) belirlenmemiştir. Spesifik bir panzehiri yoktur, ancak gastrik lavaj ve ardından destekleyici tedavi önerilir. Gerektiğinde bu, dikkatli bir şekilde uygulanan potasyumlu intravenöz dekstrozalini içerebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve diüretikler
ATC kodu: C09DA09

Azilsartan kamedoksomil:
Anjiyotensin II'nin çoklu dokularda reseptör AT_1 'e bağlanmasını bloke ederek selektif olarak antagonize eden, oral yol ile alındığında hızla aktif kısım olan azilsartana dönüşen aktif bir ön ilaçtır (bkz. Bölüm 5.2). Anjiyotensin II, vazokonstriksiyon, aldosteron sentezini ve salınmasını uyaran, kardiyak stimülasyon ve sodyumun renal reabsorpsiyonunu içeren etkileri ile RAAS'ın başlıca baskılayıcı ajanıdır.

AT-$_1$ reseptörünün blokajı, anjiyotensin II'nin renin salgılanması üzerindeki negatif düzenleyici ters tepkiyi inhibe eder, ancak dolaşımdaki anjiyotensin II seviyeleri ve plazma renin seviyesinin artması azilsartanın antihipertansif etkisini ortadan kaldıramaz.

Esansiyel hipertansiyon

Yedi çift kör kontrollü çalışmada, toplam 5.941 hasta (3.672 Azilsartan, 801 plasebo ve 1.468 aktif karşılaştırıcı verilmiştir) değerlendirilmiştir. Genel olarak, hastaların %51'i erkek ve %26'sı 65 yaşında veya daha yaşlı (%5≥ 75 yaş) hastalardır; %67 beyaz ve %19 siyahidir.
Azilsartan, iki 6 haftalık randomize, çift kör çalışmada plasebo ve aktif karşılaştırıcılar ile karşılaştırılmıştır. 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 80 mg, SBP'de onaylanmış en yüksek olmesartan medoksomil ve valsartan dozlarından önemli ölçüde daha fazla azalmaya neden olmuştur.

	Plasebo	**Azilsartan 20 mg**	**Azilsartan 40 mg**	**Azilsartan 80 mg**	**OLM-M 40 mg#**	**Valsartan 320 mg#**
Birincil sonlanım 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*ŧ	-12,6	-
Çalışma 2						
BL'den değişim	-0,3	-	-13,4*	-14,5*ŧ	-12	-10,2
Anahtar ikincil sonlanım 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*ŧ	-16,7*ŧ	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoksomil, LS=en küçük kareler, LOCF = ileri taşınan son gözlem

*Aşamalı analiz çerçevesinde Plasebo ile 0,05 düzeyinde önemli fark

ŧ Aşamalı analiz çerçevesinde 0,05 düzeyinde Karşılaştırıcılara karşı önemli fark

Çalışma 2'de 2.Haftada ulaşılan maksimum dozlar, Azilsartan 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 zorunlu titre edilmiştir.

Bu iki çalışmada, klinik olarak önemli ve en yaygın yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı ve dislipidemidir. Azilsartan için, olmesartan medoksomil ve valsartan için sırasıyla %3, %3,3 ve %1,8'lik bir insidansta 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 ile kan basıncını düşürücü etki sürdürülmüştür. Azilsartan, ramipril (%8,2) ile karşılaştırıldığında daha düşük bir öksürük insidansına (%1,2) sahiptir.

Azilsartanın antihipertansif etkisi, dozlamanın ilk 2 haftasında ortaya çıkmıştır ve tam etki 4 haftada elde edilmiştir. Azilsartanın kan basıncını düşürücü etkisi 24 saatlik doz aralığı boyunca korunmuştur. SBP ve DBP için plaseboya göre düzeltilmiş dip-tepe noktası oranları yaklaşık %80 veya daha yüksektir.

6 aylık tedaviden sonra azilsartanın tedavisinin aniden kesilmesinin ardından rebound hipertansiyon gözlenmemiştir.

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 siyahi hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) daha düşüktür.

Azilsartan 40 ve 80 mg'ın bir kalsiyum kanal blokeriyle (amlodipin) veya bir tiyazid 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 ile karşılaştırıldığında diüretik ile birlikte uygulama ile daha sık görülürken, hipokalemi, tek başına diüretiğe kıyasla daha az sıklıkta görülmüştür.

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

Kardiyak repolarizasyon üzerindeki etki

Sağlıklı gönüllülerde azilsartanın QT/QTc aralığını uzatma potansiyelini değerlendirmek için kapsamlı bir QT/QTc çalışması yapılmıştır. 320 mg azilsartan 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 blokeri ile kombinasyonunun kullanımını incelemiştir.

ONTARGET, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık veya uç organ hasarına dair kanıtların eşlik ettiği tip 2 diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda yürütülen 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 yararlı bir 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 sonlandırılmıştır. 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.

Klortalidon:
Klortalidon, sodyum ve klorür atılımını artırarak diürez meydana getirir. Etki alanı, NaCl yeniden emilimini engelleyen (Na^+-Cl-kotransporterini antagonize ederek) ve Ca++ yeniden emilimini artıran (bilinmeyen bir mekanizma ile) distal renal tübül (erken kıvrımlı kısım) gibi görünmektedir. Na+ ve suyun kortikal toplayıcı tübüle daha iyi verilmesi ve/veya artan akış hızı, K+ ve H+'nın artan sekresyonuna ve eliminasyonuna yol açar. Klortalidonun diüretik etkileri hücre dışı sıvı hacminde, plazma hacminde, kalp debisinde, toplam değişebilir sodyumda, glomerüler filtrasyon hızında ve renal plazma akışında azalmaya yol açar. Klortalidon ve ilgili ilaçların etki mekanizması tamamen açık olmasa da, sodyum ve su eksikliği, antihipertansif etkisi için bir temel oluşturuyor gibi görünmektedir.

Klortalidonun idrar söktürücü etkisi yaklaşık 2,6 saatte ortaya çıkar ve 72 saate kadar devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

AZEDOK PLUS'ın oral uygulamasını takiben, azilsartan ve klortalidon doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 1 saatte ulaşılır. Azilsartanın emilim hızı (C_{max} ve T_{max}) ve kapsamı (EAA) tek başına veya klortalidon ile uygulandığında benzerdir.

AZEDOK PLUS uygulamasını takiben gıdanın azilsartan veya klortalidon biyoyararlanımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Azilsartan kamedoksomil

Emilim:

Azilsartan kamedoksomil, emilim sırasında esterazlar tarafından aktif kısma, azilsartana hızla dönüştürülen, oral yoldan uygulanan bir ön ilaçtır. Azilsartan kamedoksomil oral uygulamadan sonra plazmada saptanmaz. Azilsartan için maruziyette doz orantılılığı, tek veya çoklu dozlamadan sonra 20 mg ila 320 mg azilsartan doz aralığında belirlenmiştir.

Azilsartan kamedoksomil uygulamasını takiben azilsartanın tahmini mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Azilsartan kamedoksomilin oral uygulamasından sonra, azilsartanın doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{max}) 1,5 ila 3 saat içinde ulaşılır. Gıda, azilsartanın biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Azilsartanın dağılım hacmi yaklaşık 16 L'dir. Azilsartan, başta serum albümin olmak üzere plazma proteinlerine (>%99) yüksek oranda bağlanır. Protein bağlanması, önerilen dozlarla ulaşılan aralığın epeyce 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 azilsartanınkinin yaklaşık %50'si ve %1'inden azdır. M-I ve M-II, azilsartanın farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmaz. Azilsartan metabolizmasından sorumlu ana enzim CYP2C9'dur.

Eliminasyon:

^{14}C-işaretli azilsartan kamedoksomilin 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 doz aralığında azilsartan için oluşturulmuştur.

Klortalidon

Emilim:

Klortalidonun emilim derecesi (EAA), tek başına veya azilsartan ile birlikte uygulandığında benzerdir; bununla birlikte, AZEDOK PLUS'taki klortalidonun C_{max} değeri %45-47 daha yüksektir.

Dağılım:
Tam kanda, klortalidon ağırlıklı olarak eritrosit karbonik anhidraza bağlanır. Plazmada, klortalidonun yaklaşık %75'i plazma proteinlerine, ilacın %58'i albümine bağlanır. Klortalidon plasenta bariyerini geçer ve anne sütüne geçer. Anneler doğumdan önce ve sonra günlük 50 mg klortalidon ile tedavi edildiğinde, fetal tam kandaki klortalidon seviyeleri anne kanında bulunanların yaklaşık %15'dir. Amniyotik sıvı ve anne sütündeki klortalidon konsantrasyonları, anne kanında bulunanların yaklaşık %4'üdür.

Biyotransformasyon:
Metabolizma ve hepatik itrah, eliminasyonda küçük bir rol oynar. Dozun yaklaşık %60-70'i ilaç verildikten sonra 120 saat içinde, başlıca değişmemiş şekilde, idrar ve feçes içinde itrah edilir.

Eliminasyon:
Klortalidon tek başına veya azilsartan ile birlikte uygulandığında plazmadan 42-45 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile atılır. Tekrarlanan dozlamadan sonra eliminasyon yarı ömrü değişmez. Emilen miktardaki klortalidonun büyük kısmı böbrekler tarafından ortalama 46-70 mL/dakika renal klirensle atılır.

Hastalardaki karekteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği olan hastalar
Hafif (Child-Pugh A) veya orta şiddette (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5 güne kadar azilsartan uygulaması, azilsartan maruziyetinde hafif bir artışla sonuçlanmıştır (EAA 1,3 ila 1,6 kat artmıştır, bkz. Bölüm 4.2). Azilsartan, 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) gözlenmemiştir. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda klinik deneyim yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Hemodiyaliz azilsartanı sistemik dolaşımdan uzaklaştırmaz.

Pediatrik popülasyon
Azilsartanın farmakokinetiği 18 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır.

Geriatrik 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
Azilsartan ve klortalidon kombinasyonu veya tek başına klortalidon ile hiçbir karsinojenisite, mutajenite veya fertilite çalışması yapılmamıştır. Ancak bu çalışmalar azilsartan kamedoksomil, azilsartan ve M-II için yapılmıştır.

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 jukstaglomerular 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 çıkması, kulak kepçesi dekolmanı, göz açılması) ve daha yüksek ölüm oranı gibi yavruların doğum sonrası gelişimi için bazı tehlikeli potansiyeller olduğunu göstermiştir.

Azilsartan ve klortalidon monoterapisinin güvenlik profilleri ayrı ayrı oluşturulmuştur. Azilsartan ve klortalidonun toksikolojik profilini karakterize etmek için, sıçanlarda 13 haftalık bir tekrarlı doz toksisite çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, azilsartan, M-II ve klortalidonun birlikte uygulanmasının klortalidon maruziyetinde artışa yol açtığını göstermiştir.

Erkek sıçanlarda vücut ağırlığı artışının baskılanması ve gıda tüketiminin azalması ve her iki cinsiyette kan üre nitrojenindeki artışlar dahil olmak üzere farmakolojik aracılı toksisite, azilsartan, M-II ve klortalidonun birlikte uygulanmasıyla artmıştır. Bu bulguların haricinde, bu çalışmada toksikolojik olarak sinerjistik etkiler olmamıştır.

Sıçanlarda yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, eş zamanlı olarak maternal olarak toksik dozlarda azilsartan, M-II ve klortalidon alan anne canlının yavrularında teratojenite veya fetal mortalitede artış olmamıştır.

Juvenil hayvan çalışmaları
Sıçanlarda (2 veya 3 haftalık) tek başına veya M-II ile kombinasyon halinde azilsartan ile 3 aya kadar süren juvenil oral toksisite çalışmaları, juvenil sıçanların böbrek sisteminin büyüme ve

olgunlaşma dönemine denk gelen doğum sonrası 2. haftadan itibaren maruz kaldıklarında anjiyotensinle ilişkili böbrek morfolojisi ve işlevindeki değişikliğe daha duyarlı olabileceğini göstermiştir. İnsan böbrek sisteminin büyüme ve olgunlaşma aşaması yaklaşık 2 yaşa kadar uzanır.

Klortalidon
Üreme toksikolojisi: Sıçanlarda ve tavşanlarda insan dozunun 420 katına varan dozlarda üreme çalışmaları yapılmış ve fetüse zarar verdiğine dair hiçbir kanıt ortaya çıkmamıştır. Tiazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında görünür.

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

Klortalidon sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda mutajenik etki potansiyeli göstermemiştir ve insanlar için mutajenik bir risk oluşturmadığı kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (Tip 50C)
Hidroksipropil selüloz (Tip EF)
Maleik asit
Sodyum karbonat
Hidroksipropil selüloz (Tip SSL)
Mikrokristalin selüloz (PH 101)
Krospovidon CL
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz (PH 112)

Opadry 03F240085 pembe film kaplama
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol/PEG
Talk
Kırmızı demir oksit

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
Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi çocuk koruyuculu kapak ve desikant içeren beyaz opak HDPE şişedir. Bir kutu içerisinde 28 adet tablet içeren bir şişe sunulmaktadır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel : 0 212 692 92 92
Faks : 0 212 697 00 24
E-posta: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2026/462

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17/11/2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ