

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AYRA 16 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kandesartan sileksetil 16 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 81.14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Pembe renkli, çentikli yuvarlak tabletler. AYRA 16 mg tabletler, orta çentikten kırılarak iki eşit parçaya ayrılabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon.

Kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon yetmezliği (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu \leq %40) olan hastalarda ADE inhibitörlerine ek tedavi olarak veya ADE inhibitörlerinin tolere edilemediği hastaların tedavisinde (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz hastaları da dahil böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg'dır. Doz hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Çok ağır ya da son evrede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 15 mL/dakika) kandesartan sileksetil kullanımı ile ilgili klinik deneyimler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda, başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

AYRA'nın çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı) üzerindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

İntravasküler sıvı kaybı olan hastalarda kullanımı:

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

Siyah ırktan hastalarda kullanım:

Siyah ırktan hastalarda kandesartan'ın antihipertansif etkisi, siyah ırktan olmayan hastalara göre daha azdır. Sonuç olarak siyah ırktan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre daha sık AYRA titrasyonu ve kombine tedavi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kalp yetmezliği

AYRA'nın önerilen başlangıç dozu günde bir defada 4 mg'dır. Hedeflenen 32 mg'lık günlük doza ya da tolere edilebilen en yüksek doza ulaşılması, en az 2 haftalık aralıklarla dozun iki katına çıkarılması ile gerçekleştirilir (Bkz. Bölüm 4.4). Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi, serum kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesi şeklinde renal fonksiyonların değerlendirilmesini de içermelidir. AYRA, ADE inhibitörleri, beta-bloker, diüretikler ve dijitaler veya bu medikal ürünlerin bir kombinasyonu gibi diğer kalp yetmezliği tedavileri ile birlikte uygulanabilir. Bir ADE inhibitörü, bir potasyum tutucu diüretik (örn. spironolakton) ve AYRA'nın kombinasyonu önerilmemektedir ve sadece dikkatli bir potansiyel fayda ve risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır. AYRA günde tek doz olarak uygulanmalıdır. Aç ya da tok karna alınabilir. Kandesartanın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

AYRA'nın içerdiği maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda. Gebelik ve emzirme döneminde (Bkz. Bölüm 4.6). Ağır karaciğer yetmezliği ve / veya kolestazisde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Böbrek Yetmezliği:**

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

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

Kalp yetmezliği hastalarının değerlendirilmesi için özellikle 75 yaşın üzerindeki ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonları düzenli olarak incelenmelidir. AYRA dozu titre edilirken serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Kalp yetmezliğindeki klinik çalışmalar serum kreatinin düzeyi >265 µmol/L (>3 mg/dL) olan hastaları kapsamamaktadır.

Kalp yetmezliğinde ADE inhibitörleri ile birlikte kullanım: Advers olay riski, özellikle renal fonksiyon yetmezliği ve hiperkalemide, kandesartan, ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Bu tip hastalar düzenli ve dikkatli izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Hemodiyaliz:

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

Renal arter stenozu:

ADE inhibitörleri gibi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlar, bilateral veya tek taraflı renal arter stenozu olan hastalarda, kan üre miktarını ve serum kreatinin düzeyini artırabilir. Aynı etki, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de görülebilir.

Böbrek transplantasyonu:

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara AYRA verilmesi ile ilgili hiçbir deneyim yoktur.

Hipotansiyon:

Kalp yetmezliği hastaları AYRA ile tedavi edilirken hipotansiyon gelişebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek doz diüretik

kullanan intravasküler sıvı kaybı olan hipertansif hastalarda da hipotansiyon görülebilir. Tedaviye başlarken dikkatli olunmalı ve hipovolemi düzeltilmelidir.

Anestezi ve cerrahi:

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

Aort ve mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Primer hiperaldosteronizm:

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

Hiperkalemi:

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

AYRA ile tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında hiperkalemi görülebilir.

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

Genel:

Böbrek fonksiyonları ve vasküler tonüsü, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda, (örn. ağır konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozunu da kapsayan renal hastalıklar) bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi akut hipotansiyon, azotemi, oliguri ya da nadiren akut böbrek yetmezliği ile bağlantılıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile benzer etkilerin görülme olasılığı dışlanamaz. Her antihipertansif ajan ile olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı ya da atherosklerotik serebrovasküler hastalığı olanlarda, aşırı kan basıncı düşmesi, miyokard enfarktüsü ya da inmeye neden olabilir.

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

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

Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin Tip II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile tedaviye başlanmamalıdır. AIIRA tedavisinin devamlılığı gerekmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanımda güvenliği kanıtlanmış başka antihipertansif tedavilere

geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, AIIRA'lar ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye geçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik farmakokinetik çalışmaların yapıldığı ilaçlar hidroklorotiyazid, varfarin, digoksin, oral kontraseptifler (örneğin; etinilöstradiol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin ve enalaprilidir. Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi belirlenmemiştir.

AYRA PLUS'ın potasyum tutucu diüretikler, potasyum preparatları, potasyum içeren yapay tuzlar ya da potasyum düzeyini artıran tıbbi ürünler (örneğin; heparin) ile birlikte kullanılması serum potasyum düzeyini artırabilir. Potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımında, serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artış bildirilmiştir. Benzer etki anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile de görülebilir. Kandesartanın lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeyleri dikkatlice izlenmesi önerilmektedir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin aynı anda NSAİ (non-steroidal anti-inflamatory) ilaçlar (örn. selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilikasit (>3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİ ilaçlar) ile birlikte kullanılması antihipertansif etkide azalmaya neden olabilir.

ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİ ilaçların birlikte kullanımı, olası akut böbrek yetmezliği de dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ve serum potasyum seviyesinde yükselme (özellikle önceden bilinen zayıf böbrek fonksiyonu olan hastalarda) riskinin artmasına neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, kombine tedavinin uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalıdırlar ve kombine tedavinin başlamasının ardından ve daha sonraları periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

AYRA'nın 18 yaşına kadar olan çocukların hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik dönemi

AYRA'nın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3). AYRA PLUS kullanan hastalara, tedavi gördükleri doktorları ile uygun seçeneği belirleyebilmeleri için, öncesinde hamile kalma ihtimali hatırlatılmalıdır. Gebelik tespit edildiğinde AYRA PLUS ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygun durumlarda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Renin-anjiyotensin sistemi üzerine doğrudan etki eden tıbbi ürünler, gebelikte kullanıldığında fetal ve neonatal hasara ve hatta ölüme yol açabilirler. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilité

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen Etkiler

Hipertansiyon tedavisinde :

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

Klinik çalışmalardan elde edilmiş toplam verilerin analizinde, kandesartan ile sık görülen advers olaylar aşağıda gösterilmiştir. Bu advers olaylar, plasebodan en az %1 oranında daha fazla sıklıkta görülmesi esasına göre listelenmiştir. Buna göre, en yaygın raporlanan yan etki reaksiyonları sersemlik/vertigo, baş ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonudur.

Bu bölüm boyunca tablolarda kullanılan sıklıklar:

çok yaygın ($\geq 1/10$),

yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

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

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

çok seyrek ($< 1/10.000$):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperkalemi, hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik/ vertigo, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-biliyer hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Yatkın hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar Bulguları :

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

Kalp yetmezliği tedavisinde :

Kalp yetmezliği hastalarında görülen kandesartan sileksetil'in yan etki profili, ilacın farmakolojik etkileri ve hastaların sağlık durumu ile tutarlılık gösterir. Kandesartan sileksetil'in 32 mg dozunun (n=3.803) plasebo (n=3.796) ile karşılaştırıldığı CHARM klinik çalışmasında, kandesartan sileksetil verilen grupta hastaların %21'i, plasebo verilen grupta ise %16.1'i advers etkilerden dolayı tedaviyi bırakmışlardır. En yaygın raporlanan yan etkiler hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek yetmezliğidir. Bu etkiler daha yaygın olarak 70 yaşın üzerindeki, diabeti olan veya renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer medikal ilaçları kullanan (özellikle ADE inhibitörü ve/veya spironolakton) kişilerde görülmüştür.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, nötropeni ve agranülozitoz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkalemi

Çok seyrek: Hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Sersemlik, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-biliyer hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker, kaşıntı

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok seyrek: Sırt ağrısı, artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Yatkin hastalarda renal yetersizliği de içeren böbrek bozukluğu (Bkz. Bölüm 4.4)

Laboratuvar bulguları

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

Süpheli 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 (TUFAM)'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

Belirtiler:

Farmakolojik özellikler göz önüne alındığında, doz aşımının temel bulgusu semptomatik hipotansiyon ve sersemlik olabilir. Doz aşımına ilişkin bireysel vaka raporlarında (672 mg'a kadar kandesartan sileksetil) hastanın durumunun düzelmesi sorunsuz olmuştur.

Tedavi:

Semptomatik hipotansiyon geliştiğinde, semptomatik tedavi uygulanmalı ve hastanın yaşamsal bulguları gözlenmelidir. Hasta ayakları yukarıda olacak şekilde yatırılmalıdır. Bu yeterli olmazsa, infüzyon yoluyla serum fizyolojik gibi bir solüsyon uygulanarak plazma hacmi artırılmalıdır. Bu önlemlerin de yetersiz olduğu durumlarda semptomatik ilaçlar uygulanabilir. Kandesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin II antagonistleri (kandesartan)

ATC kodu: C09C A06

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

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

Kandesartan sileksetil oral kullanıma uygun bir ön ilaçtır. Gastro-intestinal kanaldan emilimi sırasında ester hidrolizi sonucu hızla, aktif formu olan kandesartan'a dönüşür. Kandesartan, AT₁ reseptörlerine selektif olarak sıkı bağlanan ve yavaş ayrılan, bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Agonist aktivitesi yoktur.

Kandesartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çeviren ve bradikinini parçalayan ADE'i (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibe etmez. Bradikin, P maddesi veya ADE üzerine etkisi yoktur. ADE inhibitörleri ile kandesartan'ın karşılaştırıldığı kontrollü klinik deneylerde, öksürük, kandesartan sileksetil alan hastalarda daha az görülmüştür. Kandesartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. Anjiyotensin II (AT₁) reseptörleri antagonizması, plazma renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur.

Hipertansiyon

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

Kandesartan sileksetil'in tek doz kullanımını takiben, antihipertansif etki genellikle 2 saat içinde başlar. İlaç herhangi bir dozda devamlı kullanıldığında, kan basıncındaki düşüşün büyük bir kısmı genellikle 4 hafta içinde elde edilir ve uzun süreli tedavi ile kan basıncındaki bu seviye idame ettirilir. Meta-analizlere göre günde tek seferlik dozun 16 mg'dan 32 mg'a çıkarılmasının ortalama ilave etkisi azdır. Kişiden kişiye gösterilen farklılık göz önüne alınır, bazı hastalarda ortalamanın üzerinde bir etki beklenebilir.

Kandesartan sileksetil'in günde tek doz kullanımı, kan basıncında 24 saat boyunca etkili ve düzgün bir azalmaya neden olur, doz aralıklarında vadi ve tepe etkileri arasındaki fark çok azdır. Kandesartan ve losartanın antihipertansif etkisi ve tolerabilitesi, hafif ve orta dereceli 1268 hipertansiyon hastasının katıldığı iki adet randomize, çift kör çalışmada karşılaştırılmıştır. Günde tek doz 32 mg kandesartan sileksetil ile kan basıncı düşüşü (sistolik/diastolik) 13.1/10.5 mmHg, günde tek doz 100 mg losartan potasyum ile 10.0/8.7 mmHg'dır (kan basıncı düşüş farkı 3.1/1.8 mmHg, p< 0.0001/p<0.0001).

Kandesartan sileksetil, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında aditif antihipertansif etki ortaya çıkar. Kandesartan, hidroklorotiyazid ya da amlodipin ile birlikte kullanıldığında iyi tolere edilmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden medikal ürünlerin belirgin antihipertansif etkisi, siyah tenli hastalarda (genellikle düşük renin popülasyonu) siyah tenli olmayan hastalara göre daha azdır. Bu durum kandesartan için de geçerlidir. Diyastolik hipertansiyonu

olan 5156 hastanın katıldığı açık klinik çalışmada, kandesartan tedavisi sırasındaki kan basıncı düşüşü, siyah ırktan olan hastalarda siyah ırktan olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha azdır (14.4/10.3 mmHg / 19.0/12.7 mmHg, $p<0.0001/p<0.0001$).

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

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

Kalp yetmezliği

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

CHARM-Alternatif (CHARM-Alternative, $n=2.028$), $SVEF \leq \% 40$ olan ve tolere edemedikleri için (özellikle öksürüğe bağlı, %72) ADE inhibitörü kullanamayan hastalar CHARM-ilave (CHARM-Added, $n=2.548$) $SVEF \leq \% 40$ olan ve bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalar CHARM-Korunmuş (CHARM-Preserved, $n=3.023$) $SVEF > \% 40$ olan hastalar.

Başlangıçta optimal kronik kalp yetmezliği tedavisi gören hastalar plasebo ve kandesartan sileksetil (günde tek doz olarak verilen 4 mg veya 8 mg'dan günde tek doz 32 mg veya tolere edilebilen en yüksek doza titrasyon, ortalama doz 24 mg) uygulanmak üzere randomize edilmiştir ve ortalama 37.7 ay izlenmiştir. Tedaviden 6 ay sonra kandesartan sileksetil (%89) almaya devam eden hastaların %63'ü hedeflenen doz olan 32 mg dozu kullanmakta idi.

CHARM-Alternatif çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktası, plaseboya oranla kandesartan ile belirgin olarak daha fazla azalmıştır (nispi risk (hazard ratio) HR-0.77, %95 güvenlik aralığı 0.67-0.89, $p<0.001$). Bu da, %23 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir. Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için, 14 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir.

Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında, kandesartan ile anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (nispi risk (hazard ratio) 0.80, % 95 güvenlik aralığı 0.70-0.92, p= 0.001).

Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite (kronik kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon) bileşenlerinin, kandesartan'ın olumlu etkisi üzerinde katkıları olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır (p=0.008).

CHARM-ilave çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında plaseboya oranla kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0.85, % 95 Güvenlik aralığı 0.75-0.96, p=0.011). Bu da, %15 oranında rölatif bir risk azalmasına eşdeğerdir.

Bir hastanın kardiyovasküler olay nedeni ile ölmesi veya kalp yetmezliği tedavisi için hospitalizasyonunu önlemek için 23 hastanın çalışma boyunca tedavi edilmeleri gerekmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında kandesartan ile anlamlı bir düşüş olmuştur (nispi risk (hazard ratio) 0.87, % 95 güvenlik aralığı 0.78-0.98, p=0.021). Birleşik sonlanım noktalarının mortalite ve morbidite bileşenlerinin, kandesartan'ın olumlu etkisi üzerinde katkıları olmuştur. Kandesartan sileksetil ile tedavi, NYHA fonksiyonel sınıfın düzelmesi ile sonuçlanmıştır (p=0.020).

CHARM-Korunmuş çalışmasında, kardiyovasküler mortalite veya kronik kalp yetmezliğine bağlı ilk hospitalizasyonun birleşik sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilmemiştir (nispi risk (hazard ratio) 0.89, % 95 güvenlik aralığı 0.77-1.03, p=0.118).

Üç CHARM çalışmasının her biri ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalite istatistik olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte tüm nedenlere bağlı mortalite hasta gruplarına ait toplam veriler ile de değerlendirilmiştir, CHARM-Alternatif ve CHARM-ilave (nispi risk (hazard ratio) 0.88, %95 güvenlik aralığı 0.79-0.98, p=0.018) ve 3 çalışmanın toplamı (tehlike oranı 0.91, %95 güvenlik aralığı 0.83-1.00, p=0.055).

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

Kronik kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik fonksiyonu bozulmuş hastalarda (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, SVEF \leq %40) kandesartan sistemik vasküler direnci ve pulmoner kapiller tıkalı basıncı azaltır, plazma renin aktivitesini ve anjiyotensin II konsantrasyonunu yükseltir ve aldosteron düzeylerini düşürür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Oral uygulandıktan sonra, kandesartan sileksetil ilacın aktif formu olan kandesartan'a dönüşür. Oral kandesartan sileksetil solüsyonunun alınmasından sonra kandesartanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %40'tır. Aynı oral solüsyon ile karşılaştırılan tablet formunun bağıl biyoyararlanımı, çok az değişkenlikle yaklaşık %34'dür. Dolayısıyla tabletin tahmini mutlak biyoyararlanımı %14'dür.

Tablet alınmasından sonra en yüksek serum konsantrasyonuna (C_{max}) 3-4 saatte ulaşılır. Terapötik doz aralığında, kandesartan'ın serum konsantrasyonu, ilacın dozu artırıldığında doğrusal olarak artar. Kandesartan'ın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir. Kandesartan'ın serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) gıda alımından belirgin olarak etkilenmez.

Kandesartan'ın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Dağılım: Kandesartan yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%99'dan daha fazla). Kandesartan'ın plazma dağılım hacmi 0.1 L/kg'dır.

Biyotransformasyon: Mevcut etkileşim çalışmaları, kandesartanın CYP2C9 ve CYP3A4 üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir. İn vitro verilere göre, metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4'e bağlı olan tıbbi ürünler ile kandesartanın in vivo etkileşimi beklenmez.

Kandesartan'ın yarılanma süresi ($t_{1/2}$) yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez.

Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten sonra atılır. Kandesartan'ın terminal yarılanma süresi yaklaşık 9 saattir. Tekrarlanan dozlardan sonra birikme özelliği göstermez.

Eliminasyon: Kandesartan esas olarak idrar ve safra yoluyla değişmeden atılır, çok küçük bir kısmı karaciğerde metabolize edildikten (CYP2C9 ile) sonra atılır.

Kandesartan'ın toplam plazma klerensi yaklaşık 0.37 mL/dak/kg, renal klerensi ise yaklaşık 0.19 mL/dak/kg'dır. Kandesartan'ın renal eliminasyonu, hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile gerçekleşir. C^{14} işaretli kandesartan sileksetil'in oral uygulanmasından sonra dozun yaklaşık %26'sı idrarla kandesartan olarak, %7'si inaktif metabolit olarak, yaklaşık %56'sı da feçesde kandesartan olarak ve % 10'u inaktif metabolit olarak atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik: Yaşlılarda (65 yaşın üzeri) kandesartan'ın C_{max} ve EAA değerleri gençlerle karşılaştırıldığında sırasıyla %50 ve %80 oranında yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, AYRA kullanıldıktan sonra yaşlılarda ve gençlerde kan basıncı üzerine olan etki ve istenmeyen etki aynıdır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kandesartan'ın C_{max} ve EAA değerlerinde tekrarlanan dozlar sırasında, sırasıyla yaklaşık %50 ve %70 artış gözlenmiştir, fakat böbrek fonksiyonları normal olanlarla karşılaştırıldığında $t_{1/2}$ değerlerinde bir değişiklik olmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer değişiklikler sırasıyla yaklaşık %50 ve %110'dur.

Kandesartan'ın yarılanma ömrü ağır böbrek yetmezliği olanlarda yaklaşık iki kata çıkmaktadır. Hemodiyalizde olan hastaların farmakokinetiği, ağır böbrek yetmezliği olanlar ile benzerdir.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

In vitro ve *in vivo* mutajenite testlerinde, klinik kullanımda kandesartan'ın mutajenik ve klastrojenik etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Karsinojenesiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Kalsiyum karboksimetilselüloz
Hidroksipropilselüloz
Mısır nişastası
Poliyeten glikol
Magnezyum stearat
Kırmızı demir oksit E172

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 90 tablet içeren PVC/PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

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 Atıkların Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2015/427

9. İLK RUHSAT TARİHİ VE RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 20.05.2015
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KÜB'ün Yenilenme Tarihi: 01.06.2015