

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARVEA DUO 150mg/5 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

İrbesartan	150 mg
Amlodipin besilat (amlodipine ekivalan)	5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum	12 mg
---------------------	-------

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Oval, bikonveks, kenarları düz, bir yüzünde 150/5 basılı beyaz renkli film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi

Kan basıncı irbesartan veya amlodipin monoterapisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel başlangıç ve idame tedavisinde önerilen KARVEA DUO dozu günde bir tablettir.

KARVEA DUO irbesartan veya amlodipin monoterapisi ile kan basıncı yeterince kontrol edilmeyen veya devam tedavisi için irbesartan ve amlodipin tedavisi uygulanacak olan hastalarda kullanılmalıdır.

Doz ilaçların monoterapilerine verilen ve istenilen antihipertansif yanıtı göre ayarlanmalıdır.

KARVEA DUO için önerilen maksimum doz günde 300 mg/10 mg'dır.

Tedavi kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

##### Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

KARVEA DUO yiyeceklerle ya da aç karnına alınabilir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek yetmezliği:** Genel olarak renal fonksiyonu bozuk hastalarda doz azaltılması gerekmez. KARVEA DUO'nun içerdiği amlodipinin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir, dolayısıyla normak dozajın uygulanması önerilir. Amlodipin diyalize edilemez.

**Karaciğer yetmezliği:** Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Amlodipin nedeniyle KARVEA DUO karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Doz seçimi dikkatle yapılmalı ve dozlama aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde amlodipin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Amlodipin kullanımına en düşük doz ile başlanmalıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş yavaş doz arttırılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Pediyatrik popülasyon:** Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için KARVEA DUO'nun çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:** Genel olarak yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez, fakat doz arttırımı dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

İrbesartan ve amlodipin içermesi nedeniyle, Karvea Duo aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddelerden birine veya her ikisine veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Dihidropiridinlere karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aort stenozu)
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- Gebelik ve laktasyon (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri / UYARILAR ve Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon )
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### UYARILAR:

**Hipotansiyon: Hacim eksikliği olan hastalar:** KARVEA DUO'nun içerdiği irbesartan diğer eşzamanlı hastalığı olmayan hipertansif hastalarda nadiren hipotansiyon ile ilişkilidir. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörlerinde olduğu gibi, diyare veya kusması olan, diüretik tedavisi gören ve/veya tuz kısıtlaması yapılan veya hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda semptomatik hipotansiyon beklenebilir.

KARVEA DUO ile tedaviye başlanmadan önce hacim ve sodyum eksikliği düzeltilmeli ve daha düşük dozda tedavi başlanmalısı düşünülmelidir.

**Kalp yetmezliği olan hastalar:** Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

KARVEA DUO'nun içerdiği amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:** KARVEA DUO kullanırken aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

**Hipertansif kriz:**

KARVEA DUO'nun hipertansif krizde güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır.

**Hepatik yetmezlik:**

Diğer kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzar ve doz ayarlaması önerisi yapılmamıştır. Bunun için amlodipin doz aralığının alt sınırından başlanmalı, tedavi başlangıcında ve doz artırılırken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli izlem gerekebilir. Bu nedenle KARVEA DUO bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Renovasküler hipertansiyon:**

Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan ya da çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. KARVEA DUO kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de benzer etki beklenmektedir.

**Böbrek yetersizliği ve böbrek transplantasyonu**

KARVEA DUO'nun böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması durumunda, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. KARVEA DUO'nun yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

**Tip 2 diyabeti ve böbrek hastalığı olan hipertansif hastalar:**

KARVEA DUO'nun içerdiği irbesartanın böbrek ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda yapılmış bir analize göre tüm alt gruplarda aynı değildir. Özellikle bu etkiler kadınlarda ve beyaz ırktan olmayanlarda daha zayıftır (Bkz. Bölüm 5.1).

**Hiperkalemi:**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi KARVEA DUO ile tedavi sırasında özellikle böbrek yetersizliği, diyabetik böbrek hastalığına bağlı aşık

proteinüri ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun yakın takibi önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4. 5)

**Lityum:**

KARVEA DUO ile lityumun kombine kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5)

**Primer aldosteronizm:**

Primer aldosteronizmi olan hastalarda, renin-anjiyotensin sistemini baskılayarak etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak cevap alınmaz. Bu nedenle, bu tip hastalarda KARVEA DUO kullanımı önerilmemektedir.

**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 ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Bu tıbbi ürün her mg'ında 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

**Artmış anjina veya miyokardiyal risk:**

Amlodipin başlanması veya dozunun artırılması sonrasında özellikle ciddi obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda anjina kötüleşebilir ve akut miyokardiyal enfarktüs gelişebilir.

**GENEL ÖNLEMLER:**

Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetersizliği ya da renal arter stenozu dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir. Herhangi bir antihipertansif ajanda olduğu gibi, iskemik kardiyopati ya da iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşmesi miyokard enfarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.

Hipertansif siyah ırk popülasyonunda düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözleendiği gibi İrbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir. (Bkz Bölüm 5.1)

**Fetal/neonatal morbidite ve mortalite:** Gebe kadınlarda irbesartan ile deneyim olmamakla birlikte gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirinde *in utero* ADE inhibitörlerine maruz kalan gebelerde gelişmekte olan fütusta hasar ve ölüm bildirilmiştir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini doğrudan etkileyen tüm ilaçlarda olduğu gibi, KARVEA DUO gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında gebelik saptandığında KARVEA DUO tedavisi hemen kesilmelidir.

**Geriyatrik kullanım:** Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır

**Pediyatrik kullanım:** Pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik saptanmamıştır.

KARVEA DUO her dozunda 1mmol (23mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

**İrbesartan ve amlodipin kombinasyonu için:** İrbesartan ve amlodipinin tek başına ya da kombinasyon olarak uygulandığı bir farmakokinetik çalışması temelinde, irbesartan ve amlodipin arasında farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Aliskiren ile kullanım: ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

KARVEA DUO ve diğer tıbbi ürünlerin etkileşimini araştıran ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

#### **İrbesartan:**

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar:

Diğer antihipertansif ajanlar, irbesartanın hipotansif etkisini artırabilir. Bununla birlikte KARVEA DUO, tiazid diüretikleri, uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler gibi diğer antihipertansif ajanlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretiklerle yapılan tedavi volüm azalmasına yol açabilir. Bu durumda KARVEA DUO ile tedaviye başlandığında hipotansiyon riski gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Potasyum takviyesi ve potasyum tutucu diüretikler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımına dayanan deneyimler, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum seviyesini artıran diğer ilaçlarla (örneğin heparin) birlikte kullanımının serum potasyumunda artışa yol açabileceğini göstermiştir ve bundan dolayı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum:

Lityumla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Benzer etkiler irbesartan ile bu zamana kadar nadiren bildirilmiştir. Bu yüzden bu kombinasyon tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon yarar sağlayacaksa serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar:

Anjiyotensin II antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİİ gibi) aynı anda kullanıldıklarında, antihipertansif etkileri azalabilir.

Anjiyotensin II antagonistleri ile NSAİİ ilaçların birlikte kullanılması, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleriyle de olduğu gibi, özellikle daha önce renal fonksiyonu

bozuk olan hastalarda, olası bir akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskinin artmasına ve serum potasyumunun yükselmesine neden olabilir. Kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su içmeli ve kombine kullanıma başlanmasını takiben ve daha sonra da periyodik olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

İrbesartan etkileşimleri için ilave bilgi:

Klinik çalışmalarda, irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidten etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından, daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olur. İrbesartan CYP2C9 tarafından metabolize edilen bir ilaç olan varfarin ile birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşme gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indüktörlerinin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. İrbesartanın digoksin ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

#### **Amlodipin:**

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde %57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da %22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir.

Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin, varfarin veya siklosporinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Karaciğer/ böbrek yetmezliği:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

KARVEA DUO etkili bir kontrasepsiyon kullanılmaksızın çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar KARVEA DUO'yu kullanırken etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. KARVEA DUO gebelik sırasında kontrendikedir. KARVEA DUO tedavisi sırasında gebelik ortaya çıktığında tedavi hemen kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.4. Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

##### **Laktasyon dönemi**

KARVEA DUO emzirme dönemi boyunca kontrendikedir (bkz. 3. Kontrendikasyonlar ).

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. KARVEA DUO'nun fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

İrbesartan sıçanlarda ve yavrularında parental toksisitenin ilk belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açan doz düzeylerine dek fertilitte üzerinde etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Amlodipin araç ve makine kullanma yeteneğini hafif-orta derecede etkileyebilir. Amlodipin kullanan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk ya da bulantı olursa tepki verme yetisi bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkatli olunması önerilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar değişik koşullarda yürütüldüğünden, bir ilaç ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranı diğer ilaçların klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

##### İrbesartan için:

İrbesartan güvenliliği klinik çalışmalarda yaklaşık 5000 kişide araştırılmıştır; bu çalışmalar 6 ay tedavi edilen 1300 ve en az 1 yıl tedavi edilen 400 hipertansif hastayı içermiştir. İrbesartan kullanan hastalarda advers olaylar genellikle hafif şiddette ve geçici olup doz ile ilişkili bulunmamıştır. Advers olay insidansı yaş, cinsiyet ya da ırk ile ilişkili bulunmamıştır.

İrbesartan ile tedavi edilen 1965 hastayı (genel tedavi süresi 1-3 ay) içeren plasebo kontrollü çalışmalarda, klinik ya da laboratuvar advers olayı nedeniyle tedavinin bırakılma oranı irbesartan grubunda %3.3 ve plasebo grubunda %4.5 bulunmuştur (p=0.029).

İrbesartan çalışmaları ya da pazarlama sonrası verilerde bildirilen advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığı açısından aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir (Bkz. Tablo 1).

Advers olay sıklığı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ ); yaygın: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan: ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ); seyrek: ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ); çok seyrek: ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor: insidans verisi mevcut değildir.

Pazarlama sonrası deneyimde advers reaksiyon sıklığı, bu reaksiyonlar bilinmeyen büyüklükte bir popülasyondan isteğe bağlı olarak bildirildiğinden bilinmemektedir.

**Tablo 1 - İrbesartan Klinik Çalışmalar veya Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen Advers Olaylar**

	Yaygın (a)	Yaygın olmayan (b)	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite reaksiyonları (kızarıklık, anjiyoödem, ürtiker)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperkalemi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, baş ağrısı, ortostatik baş dönmesi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Tinnitus
Kardiyak hastalıkları		Taşikardi	
Vasküler hastalıkları	Ortostatik hipotansiyon	Yüzde kızarma	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük	

**Tablo 1 - İrbesartan Klinik Çalışmalar veya Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen Advers Olaylar**

	Yaygın (a)	Yaygın olmayan (b)	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı/kusma	Diyare, dispepsi / mide yanması	Tat değişikliği
Hepato-bilier hastalıkları		Sarılık	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Lökositoklastik vaskülit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı		Artralji, miyalji (bazı vakalarda artmış kinaz seviyeleri ile birlikte), kas krampları
Böbrek ve idrar hastalıkları			Riskli hastalarda renal yetmezlik dahil olmak üzere renal fonksiyon bozukluğu
Üreme sistemi ve meme ile ilgili hastalıkları		Cinsel disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk	Göğüs ağrısı	

*a Tedavi ile ilişkisine ve plasebo ile tedavi edilen hastalardaki insidansına bakılmaksızın tüm advers olaylar*

*b Tedavi ile ilişkisine bakılmaksızın plasebo ile tedavi edilen hastalardaki insidansa benzer ya da hafif yüksek olarak irbesartan ile tedavi edilen hastalarda %0.5 - <%1 sıklığında görülen tüm advers olaylar (hiçbiri 2 tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir)*

#### Araştırmalar:

Çok yaygın: Hiperkalemi diyabetik hastalarda irbesartan ile plaseboya göre daha sık ortaya çıkmıştır. Renal fonksiyonları normal olup mikroalbuminüri olan diyabetik hipertansif hastalarda hiperkalemi ( $\geq 5.5$  mEq/L) irbesartan 300 mg grubunda %29.4 ve plasebo grubunda %22 oranında ortaya çıkmıştır. Kronik renal yetmezliği ve açık proteinüri olan diyabetik hipertansif hastalarda hiperkalemi ( $\geq 5.5$  mEq/L) irbesartan grubunda %46.3 ve plasebo grubunda %26.3 oranında ortaya çıkmıştır.

Yaygın: irbesartan ile tedavi edilen hastalarda yaygın biçimde (%1.7) plazma kreatin kinaz düzeyinde artış gözlenmiştir. Bu artışların hiçbiri saptanabilir klinik bir kas iskelet olayı ile ilişkili olmamıştır.

İrbesartan ile tedavi edilen ileri diyabetik renal hastalığı olan hipertansif hastaların %1.7'sinde klinik olarak anlamlı olmayan hemoglobin düşüşü gözlenmiştir.

#### Amlodipin için:

Amlodipin çalışmalarında bildirilen advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığı açısından aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir (Bkz. Tablo 2).

Advers olay sıklığı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ ); yaygın: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan: ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ); seyrek: ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ); çok seyrek: ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor: insidans verisi mevcut değildir.

**Tablo 2 - Amlodipin Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Olaylar**

	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombositopeni, lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Alerjik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıkları		Uykusuzluk, duygudurum dalgalanmaları (anksiyete dahil)	Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)	Hipoestezi, parestezi, tremor, tat değişikliği, senkop	Periferik nöropati, hipertoni
Göz hastalıkları		Görme bozuklukları (diplopi dahil)	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Tinnitus	
Kardiyak hastalıkları	Palpitasyon		Miyokard enfarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)
Vasküler hastalıkları	Sıcak basması	Hipotansiyon	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Dispne, rinit	Öksürük
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı, abdominal ağrı	Dispepsi, kusma, barsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu	Pankreatit, gastrit, jinjival hiperplazi
Hepato-bilier hastalıkları			Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)

<b>Tablo 2 - Amlodipin Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Olaylar</b>			
	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, pruritus, purpura, terleme artışı, deride renk değişikliği, alopesi, ekzantem	Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Eklem şişmesi	Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı	
Böbrek ve idrar hastalıkları		İdrar sıklığı artışı, miktürasyon (işeme) bozuklukları, noktüri	
Üreme sistemi ve meme ile ilgili hastalıkları		Empotans, jinekomasti	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk, ödem	Göğüs ağrısı, asteni, halsizlik, ağrı	
Araştırmalar		Ağırlık artışı, ağırlık azalması	

İstisnai ekstra pirimidal sendrom vakaları bildirilmiştir.

Sabit doz irbesartan/amlodipin kombinasyonu ile irbesartan ya da amlodipin monoterapisini karşılaştıran klinik çalışmalarda, tedavi ilacı ile ilgili olabilecek ve tedavi ile ortaya çıkan advers olay tipi ve insidansı önceki monoterapi klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası deneyim bildirimleri ile benzer bulunmuştur. En sık bildirilen advers olaylar esas olarak amlodipin ile ilişkili olan periferik ödem olmuştur.

*Aşağıdaki CIOMS sıklık oranı kullanılmaktadır:*

*Çok yaygın: ( $\geq 1/10$ ); yaygın: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan: ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ); seyrek: ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ); çok seyrek: ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor: insidans verisi mevcut değildir.*

**Tablo 1 - İrbesartan/Amlodipin Klinik Çalışmalarında Çalışma İlacı ile ilişkili Olduğu Düşünülen Tedavi ile Ortaya Çıkan Advers Olaylar ( I-ADD, I-COMBINE ve I-COMBO)**

	Yaygın	Yaygın olmayan
<i>İrbesartan monoterapisi</i>		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Baş ağrısı
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	
Gastrointestinal hastalıkları	Üst abdominal ağrı, bulantı, dilde bozuk	Diyare
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi

**Tablo 1 - İrbesartan/Amlodipin Klinik Çalışmalarında Çalışma İlacı ile ilişkili Olduğu Düşünülen Tedavi ile Ortaya Çıkan Advers Olaylar ( I-ADD, I-COMBINE ve I-COMBO)**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Yorgunluk
Yaralanma ve zehirlenme		Düşme
<i>Amlodipin Monoterapisi</i>		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Baş ağrısı
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo
Vasküler hastalıkları	Sıcak basması	Sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük	
Gastrointestinal hastalıkları	Dilde yanma hissi (glossodini)	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kontakt dermatit	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Periferik ödem	Ödem, fasiyel ödem
<i>İrbesartan/Amlodipin Sabit Kombinasyonu</i>		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, baş ağrısı, Somnolans	Parestezi
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo
Kardiyak hastalıkları	Palpitasyonlar	Sinüs bradikardisi
Vasküler hastalıkları	Ortostatik hipotansiyon	Hipotansiyon
Üreme sistemi ve meme ile ilgili hastalıkları		Eretil disfonksiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük
Gastrointestinal hastalıkları	Jinjival şişlik	Bulantı, üst abdominal ağrı, Konstipasyon
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Eklem sertliği, artralji, miyalji
Böbrek ve idrar hastalıkları	Proteinüri	Azotemi, hiperkreatinemi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperkalemi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Periferik ödem, ödem	Asteni

#### 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 (TUFAM)'ne bildirilmesi 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

Yetişkinlerde, irbesartan ile 8 hafta 900 mg/gün doza dek maruziyette toksisite gözlenmemiştir. Doz aşımında ortaya çıkacak en yaygın semptomların hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir; doz aşımında bradikardi de gelişebilir. İrbesartan doz aşımı tedavisi hakkında özel bir bilgi mevcut değildir. Hasta yakından izlenmeli, tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Önerilen önlemler kusturma ve/veya gastrik lavajı içerir. Doz aşımı tedavisinde aktif kömür yararlı olabilir. İrbesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

KARVEA DUO ile doz aşımında, aşırı periferik vazodilatasyon ve olası refleks taşikardi ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bradikardi de görülebilir. Ölümle sonuçlanan şok dahil olmak üzere, belirgin ve muhtemelen uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir. Hasta yakından izlenmeli, semptomatik ve destek tedavi uygulanmalıdır.

Önerilen önlem hastanın kusturulmasını ve/veya gastrik lavajı içerir. Sağlıklı gönüllülerde amlodipin 10 mg uygulanmasının sonra hemen veya 2 saate kadar aktif kömür uygulamasının amlodipin emilimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.

Amlodipinin protein bağlanma oranı yüksek olduğundan ve irbesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmadığından, KARVEA DUO doz aşımında hemodiyalizin yarar sağlaması beklenmez.

Yüksek düzeyde doz aşımında aktif kardiyak ve respiratuvar izlem başlatılır. Kan basıncının sık kontrol edilmesi önemlidir. Amlodipin doz aşımı nedeniyle gelişen klinik olarak anlamlı hipotansiyon ekstremitelerin yukarı kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışı kontrolü gibi önlemleri içeren aktif kardiyovasküler destek gerektirir. Vasküler tonus ve kan basıncının düzeltilmesi için kontrendikasyon olmadıkça bir vazokonstriktör kullanımı gerekebilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkisinin geri dönüşümünde yararlı olabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

İrbesartan

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri

ATC kodu: C09CA04

Amlodipin

Kalsiyum kanal blokerleri

ATC kodu: C08CA01

İrbesartan / Amlodipin Kombinasyonu:

İrbesartan ve amlodipinin farmakodinamik özellikleri kombinasyon halinde uygulandıklarında tek ilaç etkisi ile karşılaştırıldığında ek bir antihipertansif etki sağlar. AT<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri kan basıncını periferik direnci azaltarak düşürür. Fakat kalsiyumun hücre içine girişinin blokajı ve anjiyotensin II kaynaklı vazokonstriksiyonun azalması tamamlayıcı mekanizmalardır.

## İrbesartan:

### Etki mekanizması:

İrbesartan özgün bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir (AT<sub>1</sub> alt tipi). Anjiyotensin II hipertansiyon fizyopatolojisi ve sodyum homeostazına katılan renin-anjiyotensin sistemin önemli bir bileşenidir. İrbesartan etkisini göstermek için metabolik aktivasyon gerektirmez.

İrbesartan, vasküler düz kas hücreleri ve adrenal kortekste bulunan anjiyotensin II reseptörlerine (AT<sub>1</sub> alt tip) karşı seçici antagonizması ile anjiyotensin II'nin güçlü vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini bloke eder. İrbesartan AT<sub>1</sub> reseptörlerinde agonist aktivite göstermez ve AT<sub>1</sub> reseptörlerine AT<sub>2</sub> reseptörlerine (kardiyovasküler homeostaz ile ilişkisi gösterilmemiş olan reseptör) göre affinitesi çok fazladır (>8500 kat).

İrbesartan renin-anjiyotensin sistemdeki enzimleri (anjiyotensin dönüştürücü enzim [ADE]) baskılamaz ya da kan basıncı ve sodyum homeostazının kardiyovasküler düzenlenmesine katılan diğer hormon reseptörlerini ya da iyon kanallarını etkilemez. İrbesartan AT<sub>1</sub> reseptör blokajı renin-anjiyotensinin geri bildirim döngüsünü bozar; renin ve anjiyotensin II plazma düzeyleri artar. İrbesartan uygulaması ardından aldosteron plazma konsantrasyonu düşer fakat önerilen dozlarda serum potasyum düzeyi anlamlı derecede etkilenmez (ortalama artış <0.1 mEq/l). İrbesartan serum trigliserid, kolesterol ya da glukoz konsantrasyonunu önemli düzeyde etkilemez; serum ürik asit ya da idrardan ürik asit atılımı üzerine etkisi yoktur.

### Farmakodinamik özellikleri:

İrbesartanın kan basıncı düşürücü etkisi ilk dozdan sonra görülür ve 1-2 haftada belirgin hale gelerek 4-6 haftada en yüksek düzeye ulaşır. Uzun süreli izlem çalışmalarında irbesartanın etkisi bir yıldan uzun süre korunmuştur.

900 mg /gün doza dek tek doz uygulama kan basıncında doza bağlı düşüşe yol açmıştır. Günde tek doz 150-300 mg irbesartan yatarken ya da otururken ölçülen vadi kan basıncında (dozdan 24 saat sonra) plaseboya göre yaklaşık 8-13/5-8 mm Hg (sistolik/diyastolik) daha fazla düşüşe yol açmıştır. Vadi durumunda saptanan etkiler tepe diyastolik ve sistolik etkilerin %60-70'ine karşılık gelmektedir. 24 saat kan basıncı üzerinde optimal etkiler günde tek doz ile sağlanmıştır.

Kan basıncı ayakta ve yatarken ölçüldüğünde aynı oranda düşmektedir. Ortostatik etkiler nadirdir fakat ADE inhibitörleri ile sodyum ve/veya hacim eksikliği olan hastalarda ortaya çıkması beklenebilir.

İrbesartan ve tiyazid tipi diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri birbirine eklenebilir. Tek başına irbesartan ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda irbesartan tedavisine günde tek düşük doz hidrokloriyazid (12.5 mg) eklenmesi, plaseboya göre ayarlanmış vadi kan basıncı değerinde ek olarak 7-10/3-6 mm Hg (sistolik/diyastolik) düşüşe yol açmıştır.

İrbesartanın etkinliği yaş ya da cinsiyetten etkilenmez. Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarda da olduğu gibi siyah hastalar irbesartan monoterapisine daha düşük yanıt vermektedir. İrbesartan düşük doz (12.5 mg /gün) hidrokloriyazid ile eşzamanlı olarak uygulandığında siyah hastalarda antihipertansif yanıt beyaz hastalardaki ile benzerdir.

İrbesartan tedavisi kesildikten sonra kan basıncı giderek başlangıçtaki değerine döner. Rebound hipertansiyon gözlenmemiştir.

## Amlodipin:

### Etki mekanizması:

Amlodipin bir dihidropiridin kalsiyum antagonistidir (kalsiyum iyon antagonisti veya yavaş kanal blokörü) ve kardiyak/vasküler düz kaslarında transmembran kalsiyum iyon girişini engeller. Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kasların doğrudan gevşetmesine dayanır. Amlodipinin anjina semptomlarını giderme mekanizması tam olarak saptanmamıştır fakat amlodipin aşağıdaki iki mekanizma ile total iskemik yükü azaltır:

1) Amlodipin periferik arteriyolları gevşetir ve bu nedenle kalbin önündeki yüke karşı total periferik direnci (afterload) düşürür. Kalp atımı stabil kalır ve kalbin yükünün azalması miyokard enerji tüketimini ve oksijen gerekliliklerini azaltır;

2) Amlodipin etki mekanizması muhtemelen hem normal hem de iskemik bölgelerde ana koroner arterler ve koroner arteriyolların dilatasyonunu içerir. Bu dilatasyon koroner arter spazmı (Prinzmetal ya da varyant anjina) olan hastalarda miyokardial oksijen dağılımını artırır.

Hipertansiyon hastalarında günde tek doz uygulama 24 saatlik sürede yatarken ve ayakta ölçülen kan basıncında klinik olarak anlamlı düşüş sağlar. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle akut hipotansiyon amlodipin uygulamasının bir özelliği değildir.

Anjina hastalarında günde tek doz amlodipin total egzersiz süresini, anjina başlama süresini, 1 mm ST segment depresyonu ortaya çıkış süresini artırır; anjina atak sıklığını ve gliseril trinitrat tablet tüketimini azaltır.

Amlodipin advers metabolik etki ya da plazma lipidlerinde değişiklik ile ilişkili değildir ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanımı uygundur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim :

#### *İrbesartan*

İrbesartan oral uygulamada aktif bir ilaç olup etkisini göstermesi için biyotransformasyona uğraması gerekmez. Oral uygulama ardından irbesartan hızla ve tam olarak emilir. Tepe plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan 1.5-2 saat sonra ulaşılır. İrbesartanın mutlak oral biyoyararlanımı %60-80'dir. Yiyecekler irbesartan biyoyararlanımını etkilemez.

#### *Amlodipin*

Oral terapötik doz uygulaması ardından amlodipin iyi emilir ve dozdan 6-12 saat sonra tepe kan düzeylerine ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım %64 – 80 olarak hesaplanmıştır. Amlodipin emilimi yiyeceklerden etkilenmez.

#### *İrbesartan / Amlodipin Kombinasyonu*

Sabit doz kombinasyon tablet ya da serbest kombinasyon olarak irbesartan ve amlodipinin eşzamanlı uygulanması bileşenlerin biyoyararlanımını etkilemez.

İrbesartan ve amlodipinin üç sabit doz kombinasyonu (150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg ve 300 mg/10 mg) emilim hızı ve miktarı açısından serbest doz kombinasyonlarına (150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg ve 300 mg/10 mg) eşdeğerdir.

300 mg ve 10 mg doz düzeyinde ayrı ya da kombinasyon halinde uygulandıklarında irbesartan ve amlodipinin tepe plazma konsantrasyonu ulaşma medyan süresi değişmemiştir (0.75-1 saat ve 5 saat). Benzer biçimde, eşzamanlı kullanıldıklarında  $C_{maks}$  ve EAA aynı aralıkta kalmış ve rölatif biyoyararlanım irbesartan için %95 ve amlodipin için %98 olmuştur.

#### Dağılım :

##### *İrbesartan*

İrbesartan yaklaşık %96 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve kanın hücresel elemanlarına bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Dağılım hacmi 53-93 L/kg'dır.

##### *Amlodipin*

Amlodipinin dağılım hacmi yaklaşık 21 l/kg.'dır. *In vitro* çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97.5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

#### Biyotransformasyon :

##### *İrbesartan*

Plazmada değişmemiş irbesartan oral ya da intravenöz  $^{14}C$  İrbesartan uygulaması ardından dolaşımdaki radyoaktivitenin %80-85'inden sorumludur. İrbesartan glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon ile karaciğerde metabolize olur. Dolaşımdaki majör metabolit irbesartan glukuronittir (yaklaşık % 6). İrbesartan esas olarak sitokrom P450 izoenzim CYP2C9 uğrar ile oksidasyona uğrar; CYP3A4 izoenziminin etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. İrbesartan ilaç metabolizması ile yaygın biçimde ilişkili izoenzimlerin çoğu (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ya da CYP2E1) ile metabolize olmaz ve bu enzimleri indüklemey/inhibe etmez. İrbesartan CYP3A4 izoenzimini indüklemey/inhibe etmez.

İrbesartan ve metabolitleri biliyer ve renal yollarla uzaklaştırılır. Oral ya da intravenöz  $^{14}C$  irbesartan uygulaması ardından uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %20'si idrardan ve geri kalanı feçesten toplanır. Dozun en fazla %2'si idrarla değişmemiş irbesartan olarak atılır.

##### *Amlodipin*

Amlodipin karaciğerde yaygın biçimde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür; ana ilacın %10'unu ve metabolitlerin %60'ı idrar ile atılır.

#### Eliminasyon :

##### *İrbesartan*

İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) 11-15 saattir. İntravenöz uygulanan irbesartanın total vücut klerensi 157 -176 ml/dk olup 3.0-3.5 ml/dk renal klerenstir. İrbesartan terapötik doz aralığında doğrusal bir farmakokinetiğe sahiptir. Kararlı durum plazma konsantrasyonları günde tek doz rejimine başlandıktan sonra üç gün içinde sağlanır. Tekrarlayan günde tek doz rejiminde plazmada sınırlı birikim (<%20) gözlenir.

##### *Amlodipin*

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35-50 saat olup günde tek doz kullanım ile uyumludur.

### *İrbesartan / Amlodipin Kombinasyonu*

Ayrı ya da kombinasyon halinde uygulandıklarında irbesartan ve amlodipinin ortalama yarı ömür değerleri benzerdir: irbesartan için 17.6 saat versus 17.7 saat; amlodipin için 58.5 saat versus 52.1 saat. İrbesartan ve amlodipin eliminasyonu ilaçlar ayrı ya da eşzamanlı uygulandıklarında değişmemiştir.

İki ilacın farmakokinetiği eşzamanlı doz aralığında doğrusaldır (İrbesartan için 150-300 mg ve amlodipin için 5-10 mg arasında).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### İrk :

#### *İrbesartan*

Siyah normotansif kişilerde irbesartan plazma EAA ve  $t_{1/2}$  beyaz kişilere göre yaklaşık olarak %20-25 daha yüksektir; irbesartan tepe plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) esas olarak eşdeğerdir.

#### Cinsiyet :

#### *İrbesartan*

Hipertansif kişilerde kadınlarda erkeklere göre irbesartanın plazma konsantrasyonları daha yüksek (%11-44) bulunmuştur fakat tekrarlayan doz sonrasında kadın ve erkekler arasında birikim ya da eliminasyon yarı ömrü açısından fark saptanmamıştır. Klinik etkililikte cinsiyete bağlı anlamlı fark gözlenmemiştir.

#### Yaş :

#### *İrbesartan*

Klinik olarak normal renal ve hepatic fonksiyonlara sahip yaşlı normotansif kişilerde (erkek ve kadın) (65-80 yaş) irbesartan plazma EAA ve tepe plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) daha genç kişilere (18-40 yaş) göre yaklaşık %20-50 daha yüksek bulunmuştur. Yaştan bağımsız olarak eliminasyon yarı ömrü karşılaştırılabilir bulunmuştur. Klinik etkililikte yaşa bağlı anlamlı fark gözlenmemiştir.

#### *Amlodipin*

Amlodipinin tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılar ve gençlerde benzerdir. Amlodipin klerensi, yaşlı hastalarda azalma eğilimi gösterir; EAA artışı ve eliminasyon yarı ömrü uzamasına yol açar.

#### Pediyatrik hastalar :

#### *İrbesartan ve amlodipin kombinasyonu*

Sabit doz kombinasyonu için bilgi bulunmamaktadır.

#### *İrbesartan*

Pediyatrik hastalarda güvenirlilik ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

#### *Amlodipin*

12 ay- 17 yaş (34 hasta 6 - 12 yaş ve 28 hasta 13 - 17 yaş) arasında, günde bir ya da iki kez 1.25 - 20 mg arasında amlodipin kullanan 74 hipertansif çocuk ile bir popülasyon FK çalışması yürütülmüştür.

6 - 12 yaş arasındaki çocuklar ve 13-17 yaş arasındaki adölesanlarda tipik oral klerens (CL/F) erkeklerde 22.5 ve 27.4 l/saat ve kızlarda 16.4 ve 21.3 l/saat bulunmuştur. Hastalar arasında maruziyet açısından çok fazla değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaştan küçük çocuklarda veri sınırlıdır.

### Hepatik Yetmezlik:

#### *İrbesartan*

Hafif ve orta derecede siroz nedeniyle hepatik yetmezliği olan hastalarda irbesartan farmakokinetiği anlamlı değişim göstermez.

#### *Amlodipin*

Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

### Renal Yetmezlik:

#### *İrbesartan*

Renal yetmezliği (derecesinden bağımsız olarak) olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda irbesartan farmakokinetiği anlamlı değişim göstermez. İrbesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

### Diğer:

#### *Amlodipin*

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrü artışı bu yaş grubunda beklendiği gibidir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### *İrbesartan:*

Sıçanlarda 500/1000 mg/kg/gün (sırasıyla erkek/dişi) ve farelerde 1000 mg/kg/gün dozda 2 yıla dek uygulanan irbesartan ile karsinojenik kanıt gözlenmemiştir. Bu dozlar 300 mg/gün irbesartan kullanan insanlardaki sistemik maruziyetin 4-25 (sıçan) ve 4-6 (fare) katına karşılık gelmektedir.

İrbesartan *in vitro* test (Ames mikrobiyal testi, sıçan hepatosit DNA onarım testi, V79 memeli hücresi gen mutasyon tayini) dizisinde mutajenik bulunmamıştır. İrbesartan bazı kromozomal aberasyon (*in vitro*-insan lenfosit tayini; *in vivo*-fare mikronükleus çalışması) testlerinde negatif bulunmuştur.

Erkek ve dişi sıçanlarda bazı parental toksisitelere (650 mg/kg/gün doza dek) neden olan dozlarda bile fertilitte ve üreme performansı etkilenmemiştir. Corpora lutea, implant ya da canlı fötüs sayısında anlamlı etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların sağkalım, gelişme ya da üremesini etkilememiştir.

Sıçan fötüslerinde  $\geq 50$  mg/kg/gün dozda doğumdan sonra düzelen geçici toksik etkiler (renal pelvik kavite artışı, hidroüreter ya da subkutan ödem) gözlenmiştir. Tavşanlarda 30 mg/kg/gün dozda maternal mortalite, düşük ve erken rezorbsiyon gözlenmiştir. Sıçan ve tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

#### *Amlodipin:*

2 yıl boyunca diyet ile 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/gün doz düzeylerinde amlodipin uygulanan sıçanlarda karsinojenite kanıtı gözlenmemiştir. En yüksek doz (insanda önerilen en yüksek dozun (10 mg) mg/m<sup>2</sup> temelinde fare için aynı ve sıçan için iki katı\*) sıçanlar için değil fakat fareler için en yüksek tolere edilebilir doza yakın olmuştur.

Mutagenез çalışmaları gen ya da kromozom düzeyinde amlodipin ile ilişkili etki göstermemiştir.

Sıçanlarda 10 mg/kg/gün doza (insanda önerilen en yüksek dozun (10 mg) mg/m<sup>2</sup> temelinde 8 katı) dek amlodipin (çiftleşmeden erkeklerde 64 gün ve dişilerde 14 gün önce) ile fertilité üzerinde etki gözlenmemiştir.

\* 50 kg hasta temelinde.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Çekirdek

Mikrokristalize selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Hidromelloz

Silikon dioksit

Magnezyum stearat

#### Kaplama

Hidromelloz

Makrogol 400

Titanyum dioksit (E171)

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz, opak PVC/PE/PVDC/Al blister

28 film kaplı tablet

### 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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şt.

Büyükdere Cad. No : 193

Levent 34394 Şişli , İstanbul

Tel : (0 212) 339 39 00

Faks: (0 212) 339 10 89

## 8. RUHSAT NUMARASI

2015/291

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---