

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRDAPİN 300 mg/10 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film tablet 300 mg irbesartan ve 10 mg amlodipin'e eşdeğer 13,89 mg amlodipin besilat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Cellactose 80 (laktöz monohidrat (inek sütü kaynaklı) ve selüloz karışımı) 44,11 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı renkli, oval, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Bu sabit doz kombinasyonu, tek başına irbesartan veya amlodipin ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.I).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde

İRDAPİN, tek başına irbesartan veya amlodipin ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.I).

İRDAPİN 150 mg/5 mg film tablet ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda doz kademeli olarak günde bir kez İRDAPİN 150 mg/10 mg film tablet, İRDAPİN 300 mg/5 mg film tablet ve İRDAPİN 300 mg/10 mg film tablete arttırılabilir.

İRDAPİN 300 mg/10 mg film tableten daha yüksek günlük doz önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

İRDAPİN tabletler oral kullanım içindir. Günde bir kez yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

İRDAPİN, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda kombinasyonun en düşük dozu ile başlanır.

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:

İRDAPİN'in çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımını dikkatle yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere (irbesartan ve amlodipin), formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür) karşı aşırı duyarlılık,
- Gebelik
- Laktasyon
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- İrbesartan ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler volüm eksikliği (Hipotansiyon)

Diyette tuz kısıtlaması, diyare veya kusma gibi yoğun diüretik tedavi sonucu sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi durumlar İRDAPİN tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir. Böyle durumlarda en düşük dozla tedaviye başlanmalıdır.

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. İRDAPİN kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile de benzer etki beklenmektedir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu

İRDAPİN'in böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hipertansif kriz

Etkililiği, güvenilirliği saptanmamıştır.

Tip 2 diyabeti ve böbrek hastalığı olan hipertansif hastalar

İrbesartanın 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 İRDAPİN ile tedavi sırasında özellikle böbrek yetersizliği, diyabetik böbrek hastalığına bağlı aşikar proteinüri ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun yakın takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. Dolayısı ile İRDAPİN dozaj aralığının en altından başlatılmalı ve hem tedavinin başlangıcında hem de doz artışında çok dikkatli olunmalıdır. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli takip gerekli olabilir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

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.

Pulmoner ödem insidansını arttıranlar

Aliskiren tedavisi gören bazı hastalarda, RAAS blokerleri (ADEI veya ARB'ler) gibi anjiyoödem yaratabilecek ilaçların kullanımı sonrasında anjiyoödem veya anjiyoödemi çağrıştıran semptomlar gözlenmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, ADEI ve/veya ARB'ler ile aliskirenin birlikte kullanımı sonucunda anjiyoödem veya anjiyoödem benzeri reaksiyonlar gözlemlenmiştir.

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm

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

kullanımı önerilmemektedir.

Lityum

İRDAPİN ve lityum kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşlı hastalarda kullanım

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Pediyatrik kullanım

Etkinlik, güvenilirlik saptanmamıştır.

Genel

Damar tonusu ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya AIIRA'nın kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir. Herhangi bir antihipertansif ajanla olduğu gibi iskemik kardiyopati ya da iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşmesi miyokard infarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.

Hipertansif siyah ırk popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı ADE inhibitörlerinde de gözlendiği gibi İrbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir (bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. İRDAPİN, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik

Anjiyotensin II reseptörü antagonistleri (AIIRA) gebelikte kontrendikedir. AIIRA tedavisinin devamı gerekli ise, planlanan gebeliklerde önceden, gebelikte kullanım için güvenlik profili kanıtlanmış, uygun alternatif bir antihipertansif tedaviye geçilmelidir. Gebelik tanısı konulur ise, AIIRA ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygunsa, alternatif tedaviye başlanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktoz

Her bir film kaplı tablet 44,11 mg cellactose 80 (33,08 mg laktoz monohidrat) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glüköz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ajanlar

İrbesartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. Daha önce yüksek dozlu diüretiklerle tedavi uygulanmış olması, irbesartan ile tedaviye başlandığında volüm eksikliğine ve hipotansiyon riskine yol açabilir (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 ADE inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Bu zamana kadar irbesartan ile nadir olarak benzer etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal atılımını azalttığından, İRDAPİN lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Dolayısıyla lityum ve İRDAPİN kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekiyorsa, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar

AIIRA, NSAİ ilaçlar (seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve seçici olmayan NSAİ ilaçlar gibi) ile beraber kullanıldığında anhipertansif etkide azalma görülebilir.

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi AIIRA ve NSAİ ilaçların eşzamanlı kullanımı, olası akut renal yetmezlik dahil renal fonksiyonun kötüleşmesine ve özellikle önceden renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum potasyumunda artışa neden olabilir. Kombinasyon özellikle yaşlılarda olmak üzere dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar uygun biçimde hidrate edilmeli ve eşzamanlı tedavinin başlangıcında ve periyodik olarak sonrasında renal fonksiyon izlenmelidir.

Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

İrbesartan etkileşimleri için ilave bilgi:

Klinik çalışmalarda, irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidden 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 etkileşimleri için ilave bilgi:

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 blokörü içerdiğinden dolayı İRDAPİN'in birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

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. İRDAPİN tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

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'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantoron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Klinik çalışma verileri, renin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anyijotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1)

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İRDAPİN'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır. Aksi takdirde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İRDAPİN gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İkinci ve üçüncü trimesterde, renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etki gösteren ilaçlar, fetal veya neonatal renal yetmezliğe, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölüme neden olabilir. Gebelik teşhis edildiği zaman İRDAPİN hemen kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol

edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

İRDAPİN laktasyon döneminde kontrendikedir. İrbesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İrbesartan emziren sığırcılarda süte geçer.

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmaları, sığırcı fetuslarında doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, ölüm dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sığırcı veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. İRDAPİN'in fertilititeye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sığırcı çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

İrbesartan/amlodipin ile araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İRDAPİN'in içeriğinde bulunan amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine hafif veya orta derece etkisi olabilir. İRDAPİN alan hastalarda baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir.

Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hipertansiyon: Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir (sırasıyla % 56,2 ve % 56,5). Klinik ya da laboratuvar ortamına çıkan advers olaya bağlı ilacın bırakılma sıklığı, irbesartanla tedavi edilen hasta grubunda (%3,3), plasebo ile tedavi edilen hasta grubundan (%4,5) azdır. Advers olay insidansı doza (önerilen doz aralığında), cinsiyete, yaşa, ırka ya da tedavi süresine bağlı değildir.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

Hipertansiyonu, tip 2 diyabeti, mikroalbuminüri ve normal renal fonksiyonu olan hastalarda, hipertansiyon başlığı altında bildirilen advers reaksiyonlara ek olarak, ortostatik bas dönmesi ve ortostatik hipotansiyon, hastaların % 0,5'inde (seyrek olarak) ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir.

1965 hastanın irbesartan ile tedavi edildiği plasebo-kontrollü çalışmalarda, aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda

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

İrbesartan:

Sadece irbesartan kullanımı ile ilgili advers reaksiyonlar şunlardır:

Bunlara ek olarak, irbesartanın piyasaya çıkmasından sonra spontan raporlardan elde edilmiş aşağıdaki advers reaksiyonlar da aşağıdaki tabloya eklenmiştir.

Sistem Organ Sınıf	Sıklık	İstenmeyen etki
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi kızartı, ürtiker, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Hiperkalemi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi, Ortostatik baş dönmesi
	Bilinmiyor	Vertigo, Baş ağrısı
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Bilinmiyor	Tinnitus
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	Taşikardi
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Ortostatik hipotansiyon
	Yaygın olmayan	Yüzde kızarma
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı/kusma
	Yaygın olmayan	İshal, dispepsi/mide yanması
	Bilinmiyor	Tat değişikliği
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Sarılık
	Bilinmiyor	Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Lökositoklastik vaskülit
Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları:	Yaygın	Kas-iskelet ağrısı
	Bilinmiyor	Artralji, miyalji, (bazı vakalarda artmış plazma kinaz seviyeleri ile birlikte), kas krampları
Böbrek ve idrar hastalıkları	Bilinmiyor	Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4)
Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar	Yaygın olmayan	Cinsel disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı
Araştırmalar	Çok Yaygın	Hiperkalemi, irbesartanla tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha sık

		ortaya çıkmıştır. Mikroalbüminürisi ve normal böbrek fonksiyonu olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5.5 mEq/l), 300 mg irbesartan grubunda % 29.4 ve plasebo grubunda % 22 oranında görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği ve aşikar proteinürisi olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5.5 mEq/l) irbesartan grubundaki hastaların % 46.3'ünde (çok sık) ve plasebo grubundaki hastaların % 26.3'ünde görülmüştür.
	Yaygın	İrbesartanla tedavi edilen hastalarda plazma kreatininin kinaz düzeyinde önemli düzeyde artış sıklıkla gözlemlenmiştir (%1.7). Bu yükselişlerin hiçbiri tanımlanabilir klinik kas-iskelet problemleri ile bağlantılı değildir. İrbesartanla tedavi edilen ve ilerlemiş diyabetik böbrek hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastaların %1.7'sinde hemoglobinin düzeyinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, 318 hipertansiyonlu çocuk ve adolesanda yapılan randomize bir çalışmada, araştırmanın 3 hafta süreli çift-kör fazında aşağıdaki advers etkiler meydana gelmiştir:

Baş ağrısı (% 7,9), baş dönmesi (% 1,9) , öksürük (% 0,9)

Bu araştırmanın 26 haftalık açık-etiketli döneminde en yaygın gözlenen laboratuvar anormallikleri, ilacı kullanan çocukların % 2'sinde ortaya çıkan yüksek CK düzeyleri ve kreatinin yükselmeleri (% 6,5) olmuştur.

Amlodipin

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Sistem Organ Sınıf	Sıklık	İstenmeyen etki
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Trombositopeni, lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Alerjik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon
	Seyrek	Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Yaygın olmayan	Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi
	Çok seyrek	Hipertoni, periferik nöropati
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu (diplopi dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Çarpıntı (palpitasyon)
	Çok seyrek	Miyokard infarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Yüzde kızarma
	Yaygın olmayan	Hipotansiyon
	Çok seyrek	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Dispne, rinit
	Çok seyrek	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Karın ağrısı, bulantı
	Yaygın olmayan	Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu
	Çok seyrek	Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek	Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksantem,
	Çok seyrek	Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık
	Bilinmiyor	Toksik Epidermal Nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Eklem şişmesi
	Yaygın olmayan	Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	İdrar çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	İmpotans, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın	Yorgunluk, ödem
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı, asteni, kırıklık hali, ağrı
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

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

8 hafta boyunca günlük 900 mg'a kadar olan dozlarda irbesartan alan yetişkinlerde toksisite görülmemiştir. Doz aşımının en sık rastlanan belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca doz aşımına bağlı bradikardi de görülebilir. İrbesartan ile doz aşımının tedavisine yönelik özel bir bilgi yoktur. Hasta yakından izlenerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz.

Amlodipinin insanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır. Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir. Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir.

Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasında kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin-II-antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri
ATC kodu: C09DB05

İRDAPİN, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ve bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin kombinasyonudur.

İrbesartan, oral olarak aktif, güçlü ve selektif bir anjiyotensin-II reseptör (AT₁ alt tipi) antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT₁ reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin-II (AT₁) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir.

Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez. İrbesartan, anjiyotensin-II oluşturan ve bradikininin inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder. Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Farmakodinamik etkiler
Klinik etkinlik

İrbesartan:

Hipertansiyon:

İrbesartan, kalp atım hızını minimum düzeyde etkileyerek kan basıncını düşürür. Kan basıncındaki düşme, günde tek dozluk uygulamalar için 300 mg'ın üzerindeki dozlarda plato yapmaya eğilim ile birlikte doza bağlıdır. Günlük tek doz 150 mg ve 300 mg'lık uygulamalar ile elde edilen oturur ya da yatar pozisyonundaki kan basıncı değerlerindeki düşme (uygulamadan 24 saat sonra) ortalama 8-13/5-8 mmHg (sistolik/diyastolik) olup, bu değerler plasebo ile elde edilenden daha yüksektir. Kan basıncındaki maksimum düşüşe, uygulamayı takiben 3-6 saat içinde ulaşılır ve en az 24 saat boyunca kan basıncı düşürücü etki korunur. 24 saatteki kanbasıncı düşüşü, önerilen dozlarda alınan diyastolik ve sistolik cevapların doruk değerlerinin % 60-70'idir. Tek doz 150 mg ile 24 saatte elde edilen ortalama ve kan basıncı değerleri, aynı toplam dozun günde 2 defada uygulanması ile elde edilen değerlerle eşdeğerdir.

İrbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi, tedavinin başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde belirgin hale gelir ve 4-6 hafta içinde maksimum etkisine ulaşır. Antihipertansif etki uzun süreli tedavi boyunca devam eder. İrbesartan tedavisi kesildikten sonra, kan basıncı yavaş yavaş başlangıçtaki değerine döner. Rebound hipertansiyon görülmemiştir.

İrbesartanın etkinliği yaş veya cinsiyetten etkilenmez. Diğer renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha az cevap verirler. İrbesartanın düşük doz hidroklorotiyazid (örneğin günde 12,5 mg) ile birlikte uygulanması siyah ırka ait hastalardaki antihipertansif cevabı beyaz ırk hastalarına yaklaştırır. Serum ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonlarına klinik olarak önemli etkisi yoktur.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

İrbesartan'ın "Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hipertansif Hastalarda Mikroalbuminüri Üzerine Etkisi" Çalışması (IRMA 2), 300 mg dozunda irbesartanın, mikroalbuminüri hastalarda aşıkâr proteinüriye ilerleyişi geciktirdiğini göstermiştir. IRMA 2, tip 2 diyabetli, mikroalbuminüri

(30-300 mg/gün) ve normal böbrek fonksiyonu olan (serum kreatinini $\leq 1,5$ mg/dl erkeklerde ve $< 1,1$ mg/dl kadınlarda) 590 hastanın alındığı plasebo kontrollü, çift kör bir morbidite çalışmasıdır. Çalışmada irbesartanın klinik (aşikar) proteinüriye ilerleyişteki uzun dönemli (2 yıl) etkileri araştırılmıştır (üriner albümin atılım hızı (UAER) > 300 mg/gün ve UAER başlangıç değerlerinden en az % 30 artış). Önceden belirlenen hedef kan basıncı $\leq 135/85$ mmHg'dır. Hedef kan basıncına ulaşabilmek için başka hipertansif ajanlar da (ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri haricinde) eklenmiştir. Tüm tedavi gruplarında benzer kan basıncı değerlerine ulaşıırken, aşikar proteinüri olan sonlanım noktasına plasebo (% 14,9) veya 150 mg irbesartan grubuna (% 9,7) kıyasla 300 mg irbesartan grubunda daha az hasta (% 5,2) ulaşmıştır. Plasebo ($p=0,0004$) grubuyla karşılaştırılınca yüksek dozda relatif risk azalması % 70'dir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) eşlik eden bir iyileşme tedavinin ilk üç ayında gözlenmemiştir. Klinik proteinüriye ilerleyişteki yavaşlama en erken 3 ayda belirginleşmiş ve 2 yıllık süre boyunca devam etmiştir. İrbesartan 300 mg grubunda (% 34) normoalbuminüriye gerileme (<30 mg/gün) plasebo grubundan (% 21) daha sık olmuştur.

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ADE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretiği olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokart enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,90-1,07] $p=0,65$. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2 ye karşı %7,7,

RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20.

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 blokerleriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İrbesartan, oral yoldan uygulamayı takiben iyi absorbe edilir; ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 60-80'dir. İrbesartanın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez.

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

İRDAPİN'in biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez.

Dağılım:

İrbesartan plazma proteinlerine yaklaşık % 96 oranında bağlanır, kanda bağlanma oranı ise dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Dağılım hacmi 53-93 litredir. 14C işaretli irbesartanın oral veya intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolasan radyoaktif maddenin % 80-85'i değişmemiş irbesartandır.

Amlodipinin dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır. *In vitro* çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yollarıyla metabolize edilir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuronittir (yaklaşık % 6). Sitokrom P450 izoenzimleri ile yapılan *in vitro* oksidasyon çalışmalarında, irbesartanın esas olarak CYP2C9 tarafından okside edildiği, CYP3A4 ile metabolizasyonunun önemsiz olduğu kaydedilmiştir. İrbesartan 10-600 mg terapötik doz aralığında doğrusal ve doz ile orantılı farmakokinetik özellikler gösterir. Önerilen maksimum dozun iki katına karşılık gelen 600 mg dozunda, oral emilimde orantılı olandan daha düşük bir artış gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir. Oral yoldan uygulamayı takiben 1,5-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Amlodipinin kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7 - 8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Total plazma ve böbrek klerensleri sırasıyla 157-176 ve 3-3,5 ml/dakika arasındadır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü ortalama 11-15 saattir. Günde tek doz uygulamaya başlandıktan sonra, 3 gün içinde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşır. Günde tek doz olarak tekrarlanan uygulamalarda irbesartanın plazmada sınırlı miktarda (< % 20) biriktiği kaydedilmiştir. Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Yaşlı kişilerde (65 yaş ve üzeri) irbesartanın EAA ve Cmaks değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla vücuttan atılırlar. 14C işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık % 20'si idrarda ve kalanı feçeste bulunur. Dozun %2'den daha az oranı idrar ile değişmeden atılır.

Amlodipinin terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

İrbesartan 10-600 mg terapötik doz aralığında doğrusal ve doz ile orantılı farmakokinetik özellikler gösterir. Önerilen maksimum dozun iki katına karşılık gelen 600 mg dozunda, oral emilimde orantılı olandan daha düşük bir artış gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir. Oral yoldan uygulamayı takiben 1,5-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda, irbesartanın farmakokinetiği anlamlı derecede değişmez. Ciddi karaciğer sirozu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri

mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Yaşlılarda:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İrbesartan:

Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenlik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥ 250 mg/kg/gün ve resus maymunlarında ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hemotokrit) düşüğe neden olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve resus maymunlarında çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olmuştur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan ilacın hipotansif etkilerine sekonder olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir. Mutajenite, klastojenite ya da karsinojenite etkileri gösteren veri bulunmamaktadır.

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslerinde doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kaviteyonda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, mortalite dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Fertilite ve üreme performansı, irbesartanın en yüksek dozda ölüm dahil olmak üzere parenteral toksisiteye sebep olan oral dozlarının (50 ila 650 mg / kg / gün) kullanıldığı dişi ve erkek sıçan çalışmalarında bile etkilenmemiştir. Korpus luteum, implantlar veya canlı fetus sayısı üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların hayatta kalma, gelişme, ya da üremesini etkilememiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, radyo-etiketli irbesartanın sıçan ve tavşan fetüslerinde tespit edildiğini göstermektedir. İrbesartan emziren sıçanların sütüne geçer.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinogenez

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinogenez için herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg /m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler

için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımında (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Cellactose 80 (laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) ve selüloz karışımı)
Mikrokristalin selüloz PH 102
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silika 200 susuz
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil metilselüloz 615
Magnezyum stearat

Film Kaplama

Kollicoat IR White II (Kollicoat IR, Kollidon VA 64, Titanyum dioksit, Kaolin, Sodyum lauril sülfat)
Kollicoat IR Yellow (Kollicoat IR, Kollidon VA 64, Titanyum dioksit, Kaolin, Sodyum lauril sülfat, Sarı demiroksit)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Opak PVC/ACLAR/PVDC/PVC-Alüminyum folyo blister ambalajlarda 28 tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.
Ümraniye 34768 İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI:

2014/750

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2014
Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-