

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTAZAR 75 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 75 mg irbesartan içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 17.50 mg

Kroskarmeloz sodyum 7.50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bikonveks oval film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ROTAZAR esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Hipertansiyonlu ve Tip 2 diabetes mellituslu hastalardaki böbrek hastalığının tedavisinde antihipertansif tedavinin bir parçası olarak kullanılır (Bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

ROTAZAR'ın tavsiye edilen başlangıç ve idame dozu günde bir defa aç veya tok alınabilen 150 mg'dır. Günde tek doz 150 mg ile elde edilen 24 saatlik kan basıncı kontrolü, 75 mg'lık dozdan daha iyidir. Bununla birlikte, özellikle hemodiyaliz hastaları ve 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmelidir.

Günde tek doz 150 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, doz 300 mg'a yükseltilebilir ya da başka bir antihipertansif ajan eklenebilir. Özellikle, hidroklorotiyazid gibi bir diüretik ilavesinin irbesartan ile aditif etkisi gösterilmiştir (Bkz. bölüm 4.5).

Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda tedavi 150 mg, günde tek doz irbesartan ile başlatılmalı ve renal hastalığın tedavisinde tercih edilen idame dozu olan günde tek doz 300 mg'a titre edilmelidir. Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda irbesartanın böbrek üzerine olan olumlu etkisinin gösterilmesi irbesartanın hedeflenen kan basıncına ulaşmak için ihtiyaç duyulan diğer antihipertansif ajanlara ek olarak kullanıldığı klinik çalışmalara dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

ROTAZAR tabletler oral kullanım içindir. Yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyaliz hastalarında tedaviye daha düşük bir dozla başlanması (75 mg) düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için irbesartanın çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.(Bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve Bölüm 5.2)

Geriyatrik popülasyon:

75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmelerine rağmen yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Diğer:

İntravasküler volüm eksikliği:

Yoğun diüretik tedavisi veya hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi ciddi sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda, ROTAZAR tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı

düzeltilmelidir veya daha düşük bir başlangıç dozu uygulanmalıdır. Kan basıncında yeterli kontrolün sağlanamaması halinde, doz artırılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- ROTAZAR'ın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda (Bkz. Bölüm 6.1)
- Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

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 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon: Hacim eksikliği olan hastalar:

ROTAZAR diğer bir eşzamanlı hastalığı olmayan hipertansif hastalarda nadiren hipotansiyon ile ilişkilidir. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörlerinde olduğu gibi, diüretik tedavisi gören ve/veya diyetle tuz kısıtlaması yapılan veya hemodiyaliz uygulanan hastalar gibi sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra, semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu gibi durumlar ROTAZAR tedavisine başlamadan önce düzeltilmeli veya daha düşük dozda tedavi başlatılması düşünülmelidir.

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

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. İrbesartan kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile

de benzer etki beklenmektedir.

Böbrek yetersizliği ve böbrek transplantasyonu

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

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)

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 ve ADE inhibitörlerinin aliskiren ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hiperkalemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi ROTAZAR 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)

Lityum:

ROTAZAR ile lityumun kombine kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5)

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati

Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, ROTAZAR kullanırken de aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomyopatisi 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 ROTAZAR kullanımını önerilmemektedir.

Genel

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonunun bir sonucu olarak, hassas bireylerde böbrek fonksiyonu değişiklikleri görülebilir. 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 ve/veya ölüm 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 popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözlemlendiği gibi İrbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir. (Bkz. Bölüm 5.1)

Gebelik

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

Laktoz

İçeriğinde laktoz vardır. Bu nedenle galaktoz intoleransı, özel laktaz eksikliği formu (Lapp lactase deficiency) veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ROTAZAR yardımcı madde olarak sodyum içerir. Ancak dozu nedeniyle herhangi bir yan etki göstermesi beklenmez.

Pediyatrik hastalar

İrbesartan yaşları 6 ile 16 arasında değişen çocuklarda araştırılmıştır, ancak eldeki mevcut veriler irbesartanın çocuklarda kullanılmasının önerilmesi için henüz yeterli değildir (Bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar:

Diğer antihipertansif ajanlar, irbesartanın hipotansif etkisini artırabilir. Bununla birlikte ROTAZAR, 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 ROTAZAR ile tedaviye başlandığında hipotansiyon riski gelişebilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 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 edilmemektedir. (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 antiienflamatuar ilaçlar:

Anjiyotensin II antagonistleri, nonsteroid antiienflamatuar 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 NSAİ ilaçların birlikte kullanılması, ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleriyle de olduğu gibi, olası bir akut böbrek yetmezliği ve özellikle daha önce renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, serum potasyumunun yükselmesi de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskinin artmasına neden olabilir. Kombinasyon, özellikle yaşlı ve hacim eksikliği olan (diüretik tedavisi gören hastalar dahil) 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 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 etkileşim gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indüktörlerinin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. İrbesartanın digoksin ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İrbesartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ROTAZAR'ı kullanırken etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

ROTAZAR gebelikte kontrendikedir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fetal ve neonatal böbrek yetersizliğine, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölümlere sebep olabilir.

Uzun dönemli tedavi sırasında gebelik tanısı konulur ise İrbesartan en kısa sürede kesilmeli, kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

Laktasyon dönemi

ROTAZAR laktasyon döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İrbesartan emziren sıçanlarda süte geçer. Emziren anneler ROTAZAR kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslerinde 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. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeterliliği üzerine etkilerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında irbesartanın bu yeteneği etkilemesi olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda tedavi sırasında oluşabilecek baş dönmesi ya da yorgunluk göz önünde bulundurulmalıdır.

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 laboratuvarında ortaya 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 baş 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: Kronik böbrek yetmezliği ve aşıkar proteinürisi olan diyabetik hipertansif hastalarda, hastaların %2'sinden fazlasında ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilen advers reaksiyonlar yıldız (*) ile işaretlenmiştir.

Aşağıda listelenen advers etkilerin sıklığı řu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bunlara ek olarak, irbesartanın piyasaya çıkmasından bugüne kadar bildirilen advers reaksiyonlar da listelenmiştir. Bu advers reaksiyonlar spontan raporlardan elde edilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Döküntü, rtiker, 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, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı*

Bilinmiyor: Artralji, miyalji, (bazı vakalarda artmış plazma kinaz seviyeleri ile birlikte), kas krampları

Böbrek ve idrar yolu 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. Mikroalbuminüri 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: İrbesartan ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla plazmadaki kreatin kinaz değerlerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir (%1.7). Bu artışların hiçbiri, klinik olarak tanı konulabilen kas iskelet sistemi olayları ile bağlantılı bulunmamıştır.

İrbesartanla tedavi edilen ve ilerlemiş diyabetik böbrek hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastaların %1.7'sinde (sık), hemoglobin* 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.

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 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

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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin-II antagonistleri

ATC kodu: C09CA04

Etki mekanizması:

İrbesartan anjiyotensin-II reseptörlerinin AT₁ alt tipinin güçlü, oral olarak aktif ve selektif 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 olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez. İrbesartan, anjiyotensin-II'yi oluşturan ve bradikinini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

Klinik etkinlik:

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 pozisyondaki 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 kan basıncı düşüşü, önerilen dozlarda alınan diyastolik ve sistolik cevapların doruk değerlerinin % 60-70'dir. 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 tiazid tipi bir diüretikle birlikte kullanımı sonucu kan basıncını düşürücü etkisi artar. Tek başına irbesartan ile yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, günde tek doz irbesartan tedavisine düşük doz hidroklorotiyazid (12.5 mg) ilavesi ile kan basıncı değerlerinde 7-10/3-6 mmHg (sistolik/diyastolik) ek düşme sağlanır.

ROTAZAR'ın 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 hastalarinkine yaklaştırır. Serum ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonlarına klinik olarak önemli etkisi yoktur.

Yaşları 6 ile 16 arasında değişen, risk altındaki 318 (diyabetli, ailesinde hipertansiyon öyküsü bulunan) hipertansiyonlu çocuk ve adolesanda, irbesartanın düşük (0.5 mg/kg), orta (1,5 mg/kg) ve yüksek (4,5 mg/kg) hedef titrasyon dozlarıyla kan basıncındaki düşüş, üç haftalık bir dönem boyunca incelenmiştir. Üç haftanın sonunda primer etkililik değişkeninde başlangıca nazaran görülen ortalama düşüş, oturur konumdaki sistolik kan basıncı için düşük doz ile, 11.7 mmHg; orta doz ile 9.3 mmHg ve yüksek doz ile 13.2 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bu dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Oturur konumdaki diyastolik kan basıncı için ayarlanmış ortalama değişiklik sırasıyla düşük doz ile, 3.8 mmHg; orta doz ile 3.2 mmHg ve yüksek doz ile 5.6 mmHg seviyesinde bulunmuştur. Bunu takiben hastaların aktif ilaç veya plasebo alacakları şekilde yeniden randomize edildikleri iki haftalık ilave bir dönem boyunca plasebo alan hastalarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında 2.4, diyastolik kan basıncında 2.0 mmHg düzeyinde bir artış görülmüştür. İrbesartan alan hastalarda ise bütün dozlarda oturur durumdaki sistolik kan basıncında +0.1 ve diyastolik kan basıncında – 0.3 mmHg düzeyinde bir değişiklik tespit edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli)

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

“İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması” (IDNT) irbesartanın kronik böbrek yetmezliği ve aşık proteinürisi olan hastalardaki böbrek hastalığının ilerlemesini azalttığını

göstermektedir. İrbesartan diyabetik nefropati çalışması (IDNT) irbesartan, amlodipin ve plasebo arasında karşılaştırmalı olarak yapılmış çift kör, kontrollü, morbidite ve mortalite çalışmasıdır. Proteinüri ≥ 900 mg/gün ve serum kreatinin aralığı 1.0-3.0 mg/dl olan 1715 tip 2 diyabetik hipertansif hastada irbesartanın böbrek hastalığının ilerleyişi ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine uzun dönemdeki etkileri (ortalama 2.6 yıl) incelenmiştir. İrbesartan 75 mg'dan idame dozu olan 300 mg'a kadar, amlodipin 2.5 mg'dan 10 mg'a kadar titre edilmiştir ve plasebo tolere edildiği gibi kullanılmıştır. Başlangıç sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üstünde olduğunda, önceden tanımlanan hedef kan basıncı olan $\leq 135/85$ mmHg veya sistolik basınçta 10 mmHg'lık azalmaya ulaşabilmek için tüm tedavi gruplarındaki hastalar tipik olarak 2-4 arasında değişen antihipertansif ajan (diüretikler, beta blokerler, alfa blokerler gibi) kullanmıştır. Plasebo grubundaki hastaların % 60'ı bu hedef kan basıncına ulaşırken irbesartan ve amlodipin grubundaki hastaların sırasıyla % 76 ve % 78'i bu hedef kan basıncına ulaşmıştır. İrbesartan, serum kreatininin iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı veya tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasının relatif riskini anlamlı olarak azaltmıştır. İrbesartan grubundaki hastaların yaklaşık % 33'ü birincil renal birleşik sonlanım noktasına ulaşmıştır. Plasebo grubunda bu oran % 39, amlodipin grubunda % 41'dir (plaseboya (p=0.024) karşı % 20 relatif risk azalması ve amlodipine (p=0.006) karşı % 23 relatif risk azalması). Birincil sonlanım noktasının birleşenleri tek tek değerlendirildiğinde tüm nedenlere bağlı mortalitede etki görülmezken, son dönem böbrek hastalığının azalmasında olumlu bir eğilim ve serum kreatininin iki katına çıkmasında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Cinsiyet, ırk, yaş, diyabet süresi, başlangıç kan basıncı, serum kreatininini ve albümin atılımı oranı alt gruplar arasında tedavi etkisi açısından değerlendirilmiştir. Tüm tedavi grubunun sırasıyla % 32 ve % 26'sını oluşturan kadın ve siyah ırktan olanların oluşturduğu alt gruplarda güven aralığının dışında kalmasa da böbrek yararlanımı açık olmamıştır. Plasebo grubuna karşı İrbesartan grubundaki kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında artış ve erkeklerde ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü sıklığında azalma gözlenmiş olsa da ölümcül olan ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların oluşturduğu ikincil sonlanım noktasında tüm popülasyonu oluşturan üç grup arasında fark yoktur. Amlodipin tedavi grubu ile karşılaştırıldığında irbesartan tedavi grubunda kadınlarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme sıklığı artmıştır. Tüm popülasyonda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatma ise azaltılmıştır. Kadınlardaki bu bulgular tam olarak açıklanmamıştır.

İrbesartan'ın "Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hipertansif Hastalarda Mikroalbuminüri Üzerine Etkisi" Çalışması (IRMA 2), 300 mg dozunda irbesartanın, mikroalbuminüri hastalarda aşikar proteinüriye ilerleyişi geciktirdiğini göstermiştir. IRMA 2, tip 2 diyabetli, mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) ve normal böbrek fonksiyonu olan (serum kreatinini ≤ 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 ulaşılırken, 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

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

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.

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.

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.

Pediyatrik popülasyon:

İrbesartanın farmakokinetik özellikleri, 23 hiperatansif çocuk üstünde yapılan bir çalışmayla incelenmiştir. Hastalara 4 hafta süreyle (2 mg/kg) günde tek doz veya multipl doz şeklinde ve maksimum günlük doz 150 mg olacak şekilde irbesartan verilmiştir. 23 çocuktan 21 tanesinin (12 yaşın üstünde olan on iki çocuk ve yaşı 6 ile 12 arasında olan dokuz çocuk) erişkinlerle farmakokinetik özellikler açısından kıyaslanabilir olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çocuklardaki Cmaks, Eğri altındaki alan (EAA) ve klerens

hızlarının, günde 150 mg irbesartan alan erişkinlerle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir. Günde tek doz olarak tekrarlayıcı şekilde uygulanmasıyla, irbesartanın plazmada sınırlı bir (% 18) birikime uğradığı gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenlilik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥ 250 mg/kg/gün ve makaklarda ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübül distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, makaklarda ≥ 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 karsinojeniteyi gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslerinde 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. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz tip 102

Mısır Nişastası prejelatinize 1500

Kroskarmeloz sodyum

Poloksamer 188

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85F18422 white*

* Opadry II 85F18422 white polivinil alkol, titanyum dioksit, polietilen glikol/makrogol ve talk içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir opak PVC/ PVDC-Alu blister içinde ambalajlanır.

Her karton kutu, bir kullanma talimatı ile birlikte 28 adet film tablet içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/697

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ