

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARVEA DUO 300mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İrbesartan	300 mg
Amlodipin	5 mg
(7 mg amlodipin besilat)	

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız..

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Oval, bikonveks, kenarları düz, bir yüzünde 300/5 basılı, sarı 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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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 böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. 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 artırılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

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).

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
- Dihidropiridin türevlerine karşı aşırı duyarlılık
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aort stenozu)
- Miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- Gebelik ve laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)
- KARVEA DUO ile aliskiren içeren ilaçların beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Diyabetik nefropatisi olan hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile birlikte KARVEA DUO uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR:

Bağırsak anjiyoödem:

Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödem bildirilmiştir [KARVEA DUO dahil] (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödem teşhisi konulursa, KARVEA DUO tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

Hipotansiyon: Hacim eksikliği olan hastalar:

KARVEA DUO'nun içerdiği irbesartan herhangi bir başka eş zamanlı hastalığı olmayan hipertansif hastalarda nadiren hipotansiyon ile ilişkili olmuştur. Sodyum/hacim eksikliği olan hastalarda ve diüretikler ve/veya tuz kısıtlaması ile birlikte yoğun tedavi altında olan hastalarda veya hemodiyaliz hastalarında, örneğin Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri ile birlikte semptomatik hipotansiyon gelişebilir. KARVEA DUO ile tedaviye başlanmadan önce hacim ve/veya sodyum eksikliği düzeltilmeli veya olası en düşük dozda tedavi başlanması düşünülmelidir.

Hipoglisemi

İrbesartan, özellikle diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemiye neden olabilir. Bu nedenle diyabet ilacı olan repaglinid veya insülin dozunun ayarlanması gerekebilir.

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)

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 krizin tedavisinde güvenlik ve etkililiği saptanmamıştır.

Hepatik yetmezlik:

Diğer kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzar ve bu hastalarda 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 aşikar 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).

Anjiyotensin II reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin birlikte kullanılması renal lityum klirensini azaltabilir ve serum seviyelerindeki artış toksik seviyelere ulaşabilir. KARVEA DUO alan hastalarda lityum seviyeleri izlenmelidir.

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:

Monoterapi ile kıyaslandığında ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonda değişiklikler olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin ile 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 sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Psöriyazis hastalarında veya psöriyazis öyküsü olan hastalarda KARVEA DUO kullanımı, psöriyazisi alevlendirebileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir.

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 stenoza dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir. İrbesartan dahil bir anjiyotensin II reseptör antagonistinin kullanımı ile benzer bir etkinin oluşma olasılığı göz ardı edilemez.

Hipertansif siyah ırk popülasyonunda 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)

Geriyatrik kullanım:

Hacim eksikliği olan (diüretik tedavisi alanlar dahil), veya riskli böbrek fonksiyonuna sahip olan yaşlı hastalarda, selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİ ilaçların (Non-steroidal Antiinflatuvar İlaçlar), anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile berebar kullanılması, olası bir akut renal yetmezlik dahil, renal fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. İrbesartan ve NSAİİ'lerle periyodik tedavi alan hastalarda, renal fonksiyon düzenli olarak izlenmelidir. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisi, selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'lerle birlikte zayıflayabilir. Klinik çalışmalarda irbesartan alan hastalarda, yaşlı hastalarda (65 yaş veya üstü) veya daha genç hastalardaki etkililik ve güvenlik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik kullanım:

Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkililik saptanmamıştır.

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 ($GFR < 60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) 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, tiyazid 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. Bu durum bazen şiddetli olabilir ve serum potasyum için yakın izlem gerektirmektedir. Bu sebeple birlikte kullanım 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 antienflamatuar ilaçlar:

Anjiyotensin II antagonistleri, nonsteroid antienflamatuar 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, 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.

Repaglinid:

İrbesartan, OATP1B1'i inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bir klinik çalışmada, irbesartanın repaglinidten 1 saat önce uygulandığında repaglinidin (OATP1B1 substratı) C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 1,8 kat ve 1,3 kat arttırdığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, iki ilaç birlikte uygulandığında anlamlı bir farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir. Bu nedenle repaglinid gibi antidiyabetik tedavilerde dozun ayarlanması gerekebilir.

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 simvastatin (CYP3A4 ile metabolize olur) veya digoksin (eflüks taşıyıcı P-glikoprotein substratı) ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin 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).

Amlodipin:

Amlodipin, tiyazid diüretikleri, beta blokerler, alfa blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, sublingual gliseril trinitrat, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, ve oral hipoglisemik ilaçlar ile birlikte güvenli bir şekilde uygulanmıştır.

İnsan plazması ile yapılan *in vitro* çalışmalarda elde edilen veriler amlodipinin çalışılan ilaçlar ile (digoksin, fenitoin, varfarin, indometasin) protein bağlanması üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir.

- Simetidin: Simetidin amlodipin ile birlikte kullanımı, amlodipin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.
- Greyfurt suyu: Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanımı, bazı hastalarda biyoyararlanımının artabileceği ve bunun da kan basıncını düşürücü etkilerinde artışa neden olabileceğinden önerilmemektedir.
- Alüminyum/magnezyum (antasid): Tek doz amlodipin ile alüminyum/magnezyum antasidin birlikte uygulanmasının, amlodipinin farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.
- Sildenafil: Amlodin ve sildenafilin kombine olarak kullanımında, her bir ajan bağımsız olarak, kendine ait kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.
- Atorvastatin: 80 mg atorvastatin ile 10 mg amlodipinin çoklu dozlarının birlikte uygulanması, atorvastatinin farmakokinetik parametrelerinin kararlı durumunda belirgin bir değişiklik göstermemiştir.
- Digoksin: Digoksin ve amlodipinin birlikte uygulanması digoksinin serum konsantrasyonlarında veya sağlıklı gönüllülerde digoksin renal klirensinde belirgin bir değişim yaratmamıştır.
- Varfarin: Amlodin ile birlikte uygulanması, varfarinin protrombin zamanı üzerindeki etkisinde belirgin bir değişiklik yaratmamıştır.
- Siklosporin: Siklosporin ile yürütlen farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin siklosporin farmakokinetiğinde belirgin bir değişiklik yaratmadığını göstermiştir.
- Lityum: Eş zamanlı irbesartan kullanımı ile, lityum serum konsantrasyonlarında artış ve lityum toksisitesi raporlanmıştır. İrbesartan ve lityum alan hastalardaki seviyeler takip edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerin amlodipin üzerindeki etkileri

CYP3A4 inhibitörleri:

Amlodipinin güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı (proteaz inhibitörleri, azol antifungalleri, eritromisin veya klaritromisin, verapamil veya diltiazem gibi makrolidler) amlodipin maruziyetinde önemli bir artışa neden olur. Bu PK varyasyonlarının klinik bulguları yaşlı bireylerde daha belirgin olabilir. Klinik izleme ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

CYP3A4 indükleyicileri:

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

Dantrolene (infusion):

Verapamil ve dantrolenin intravenöz uygulamasından sonra hiperkalemi ile ilişkili hayvanlarda ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin antihipertansif özelliklere sahip tıbbi ürünlerin kan basıncını düşürücü etkisi, amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisine eklenir.

Takrolimus:

Amlodipin ile takrolimus birlikte uygulandığında, kandaki takrolimus düzeylerinde artma riski vardır ancak bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tamamen bilinmemektedir. Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için, takrolimus ile tedavi edilen bir hastaya amlodipin uygulanması, kandaki takrolimus düzeylerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirir.

Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin hedef molekülü:

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini arttırabilir.

Siklosporin:

Farklılık gösteren böbrek nakli hastaları dışında, sağlıklı gönüllülerde veya diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin arasındaki farmakolojik etkileşim üzerine hiçbir çalışma yapılmamıştır. Siklosporinin minimum konsantrasyonunda (ortalama % 0 - % 40) artış olduğu gözlenmiştir. Amlodipin ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarında siklosporin düzeylerini kontrol etmek için izleme düşünülmeli ve gerektiğinde siklosporin dozları azaltılmalıdır.

Simvastatin:

10 mg amlodipinin çoklu dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması, tek başına simvastatin uygulamasına kıyasla simvastatine maruziyette % 77 artışla sonuçlanmıştır. Günde 20 mg amlodipin alan hastalarda simvastatin dozunun sınırlandırılması gerekmektedir .

Alüminyum/magnezyum (antasit):

Bir alüminyum/magnezyum antasit ile tek doz amlodipinin eş zamanlı uygulamasında, amlodipinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi olmamıştır.

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

KARVEA DUO'nun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. KARVEA DUO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. 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).

Fetal/neonatal morbidite ve mortalite: Gebe kadınlarda irbesartan ile deneyim olmamakla birlikte gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirinde ADE inhibitörlerine maruz kalan gebelerde fetusta hasar ve ölüme neden olduğu 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.

Laktasyon dönemi

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

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 yararlı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

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).

İrbesartan sıçanlarda ve yavrularında parental toksisitenin ilk belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açan doz düzeylerine dek fertilite üzerinde etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İrbesartanın farmakodinamik özelliklerine dayanarak, araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisinin olma olasılığı düşük olmasına rağmen, irbesartanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Hipertansiyon tedavisi gören hastaların ara sıra baş dönmesi veya yorgunluk yaşayabileceği akılda tutulmalıdır.

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 5.000 kişide araştırılmıştır; bu çalışmalar 6 ay tedavi edilen 1.300 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 1.965 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: ($\geq 1/100$ 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).

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)	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Anemi, trombositopeni (trombositopenik purpura dahil)
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite reaksiyonları (anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar)

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

	Yaygın (a)	Yaygın olmayan (b)	Seyrek	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				Hiperkalemi, hipoglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, baş ağrısı	Ortostatik baş dönmesi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Tinnitus
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı/kusma	Diyare, dispepsi / mide yanması	Bağırsak anjiyoödem	
Hepato-bilier hastalıklar				Sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Anjiyoödem, ürtiker, fotosensitivite, psöriyazis (ve psöriyazisin alevlenmesi)
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				Miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				Riskli hastalarda renal yetmezlik dahil olmak üzere renal fonksiyon bozukluğu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Cinsel disfonksiyon		
Kulak ve iç kulak hastalıkları				Tinnitus (Kulak çınlaması)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk, ödem	Göğüs ağrısı		Asteni

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 ila <% 1 sıklığında görülen tüm advers olaylar (hiçbiri 2 tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir)

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: ($\geq 1/100$ 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).

Tablo 2 - Amlodipin Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Olaylar

	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları					Lökositopeni, trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Alerjik reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					Hiperglisemi	
Psikiyatrik hastalıklar			Depresyon, uykusuzluk, duygudurum dalgalanmaları	Konfüzyon		
Sinir sistemi hastalıkları		Sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk	Hipoestezi, parestezi, tremor, tat değişikliği, senkop		Periferik nöropati, hipertoni	Ekstrapiramidal bozukluk
Göz hastalıklar		Görme bozuklukları (diplopi dahil)				
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Tinnitus			
Kardiyak hastalıklar		Palpitasyon	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)		Akut Miyokard infarktüsü	

Tablo 2 - Amlodipin Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Olaylar						
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar		Yüz kızarması	Hipotansiyon		Vaskülit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Dispne	Rinit, öksürük			
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı, kusma, dispepsi, barsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil, abdominal ağrı	Ağız kuruluğu		Pankreatit, gastrit, jinjival hiperplazi	
Hepato-bilier hastalıklar					Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestaz ile uyumlu)	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Döküntü, pruritus, purpura, terleme artışı, deride renk değişikliği, alopesi		Anjiyoödem, eritema multiforme, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu Quincke ödemi, ışığa duyarlılık	Toksik epidermal nekroliz

Tablo 2 - Amlodipin Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Olaylar						
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			İdrar sıklığı artışı, miktürasyon (işeme) bozuklukları, noktüri			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Empotans, jinekomasti			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem	Yorgunluk, asteni	Göğüs ağrısı, halsizlik, spesifik olmayan ağrı			
Araştırmalar			Ağırlık artışı, ağırlık azalması			

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: ($\geq 1/100$ 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).

Tablo 3- 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	Seyrek
<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	Bağırsak anjiyoödemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	

Tablo 3- İrbesartan/Amlodipin Klinik Çalışmalarında Çalışma İlacı ile ilişkili Olduğu Düşünülen Tedavi ile Ortaya çıkan Advers Olaylar (I-ADD, I-COMBINE ve I-COMBO)

Yaralanma ve zehirlenme		Düşme	
<i>Amlodipin Monoterapisi</i>			
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Baş ağrısı	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması	Kızarma	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük		
Gastrointestinal hastalıklar	Dilde yanma hissi (glossodini)		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kontakt dermatit		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	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 hastalıklar	Palpitasyonlar	Sinüs bradikardisi	
Vasküler hastalıklar	Ortostatik hipotansiyon	Hipotansiyon	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Eretil disfonksiyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük	
Gastrointestinal hastalıklar	Jinjival şişlik	Bulantı, üst abdominal ağrı, konstipasyon	
Kas iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları		Eklem sertliği, artralji, miyalji	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Proteinüri	Azotemi, hiperkreatininemi	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperkalemi	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	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 (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

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: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri
ATC kodu: C09DB05

İrbesartan / Amlodipin Kombinasyonu:

İrbesartan ve amlodipinin farmakodinamik özellikleri kombinasyon halinde uygulandıklarında tek ilaç etkisi ile karşılaştırıldığında ek bir antihipertansif etki sağlar. AT₁ 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 (AT₁ 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 (AT₁ alt tip) karşı seçici antagonizması ile anjiyotensin II'nin güçlü vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini bloke eder. İrbesartan AT₁ reseptörlerinde

agonist aktivite göstermez ve AT₁ reseptörlerine AT₂ reseptörlerine (kardiyovasküler homeostaz ile ilişkisi gösterilmemiş olan reseptör) göre affinitesi çok fazladır (>8.500 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 AT₁ 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.

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 blokeriyle 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 sonuçları 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.

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 hidroklortiyazid (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) hidroklortiyazid ile eş zamanlı 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

Genel 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. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) 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 maksimum kan düzeylerine ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 90 olarak hesaplanmıştır. Amlodipin emilimi yiyeceklerden etkilenmez.

İrbesartan / Amlodipin Kombinasyonu

Sabit doz kombinasyon tablet ya da serbest kombinasyon olarak irbesartan ve amlodipinin eş zamanlı 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 maksimum plazma konsantrasyonuna 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 ¹⁴C 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 klirensi 157 -176 mL/dk olup 3-3,5 mL/dk renal klirenstir. 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 (eğri altında kalan alan) ve $t_{1/2}$ beyaz kişilere göre yaklaşık olarak % 20 - 25 daha yüksektir; irbesartan maksimum 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 hepatik 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 klirensi, 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 güvenliliği ve etkililiği 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 (farmakokinetik) çalışması yürütülmüştür.

6 - 12 yaş arasındaki çocuklar ve 13-17 yaş arasındaki adölesanlarda tipik oral klirens (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. Bölüm 4.4.

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 fetüs sayısında anlamlı etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların sağkalım, gelişme ya da üremesini etkilememiştir.

Sıçan fetüslerinde ≥ 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/m² temelinde fare için aynı ve sıçan için iki katı*) sıçanlar için değil fakat fareler için en yüksek tolere edilebilir doza yakın olmuştur.

Mutageniz çalışmalarını gen ya da kromozom düzeyinde amlodipin ile ilişkili etki göstermemiştir.

Sıçanlarda 10 mg/kg/gün doza (insanda önerilen en yüksek dozun (10 mg) mg/m² temelinde 8 katı) dek amlodipin (çiftleşmeden erkeklerde 64 gün ve dişilerde 14 gün önce) ile fertilitte üzerinde etki gözlenmemiştir.

* 50 kg hasta temelinde.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek

Mikrokristalize selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Hipromelloz

Silikon dioksit

Magnezyum stearat

Kaplama

Hipromelloz

Makrogol 400

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Beyaz, opak PVC/PE/PVDC/Al blister

28 film kaplı tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/293

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....