

KARVEA[®] 300 mg FİLM KAPLI TABLET

FORMÜLÜ

Her bir film kaplı tablet:

İrbesartan 300 mg

Boyar madde olarak Titan dioksit (E171) içerir.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik özellikler

İrbesartan anjiyotensin-II (A-II) reseptörlerinin AT₁ alt tipinin güçlü, oral olarak aktif ve selektif antagonistidir.

Etki mekanizması: 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 bradikininin inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

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 basıncını düşürücü etki korunur. 24 saatteki kan basıncı 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.

Tiyazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılması, kan basıncında ilave azalma sağlar. Tek başına irbesartan ile yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, günde tek doz irbesartan tedavisine düşük doz hidroklorotiyazid (12.5mg) ilavesi ile kan basıncı değerlerinde 7-10/3-6 mmHg (sistolik/diyastolik) ek düşme sağlanır.

Karvea'nın 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.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

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

İrbesartan diyabetik nefropati çalışması (IDNT) Karvea, 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 Karvea'nın böbrek hastalığının ilerleyişi ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine uzun dönemdeki etkileri (ortalama 2.6 yıl) incelenmiştir.

Karvea 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 kullanmıştır (diüretikler, beta blokerler, alfa blokerler gibi). Plasebo grubundaki hastaların % 60'ı bu hedef kan basıncına ulaşırken irbesartan ve amlodipidin grubundaki hastaların sırasıyla % 76 ve % 78 'i bu hedef kan basıncına ulaşmıştır.

Serum kreatininin iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı veya tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birincil birleşik sonlanım noktasının rölatif riskini, irbesartan 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 rölatif risk azalması ve amplopidine (p=0.006) karşı % 23 rölatif 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 kreatininini ≤ 1.5 mg/dl erkeklerde ve < 1.1 mg/dl kadınlarda) 590 hastanın alındığı plasebo kontrollü çift kör bir morbidite çalışmasıdır. Çalışmada Karvea'nın 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'dir. Hedef kan basıncına ulaşabilmek için başka hipertansif ajanlar da eklenmiştir (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri haricinde). Tüm tedavi gruplarında benzer kan basıncı değerlerine ulaşılırken, aşikar proteinüri olan sonlanım noktasına 300 mg irbesartan grubunda daha az hasta (% 5.2), plasebo (% 14.9) veya 150 mg irbesartan grubuna (% 9.7) kıyasla ulaşmıştır. Plasebo (p=0.0004) grubuyla karşılaştırılınca yüksek dozda rölatif 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. Karvea 300 mg grubunda (% 34) normoalbuminüriye gerileme (< 30 mg/gün) plasebo grubundan (% 21) daha sık olmuştur.

Farmakokinetik özellikler

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

Plazma proteinlerine yaklaşık % 96 oranında bağlanır, kanda bağlanma oranı ise dikkate alınmayacak kadar düşüktür. Dağılım hacmi 53-93 litredir.

C14 işaretli irbesartanın oral veya intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin % 80-85'i değişmemiş irbesartandır. 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 pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. 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 (%11-44) 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 C_{max} 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. C¹⁴ 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.

Pediyatrik hastalar

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 C_{max}, Eğri altındaki alan (AUC) ve klerens hızlarının, günde 150 mg irbesartan alan erişkinlerle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir. Günde tek doz şeklinde tekrarlayıcı şekilde uygulanmasıyla, irbesartanın plazmada sınırlı bir (% 18) birikime uğradığı gözlenmiştir.

Böbrek Bozukluğu

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

Karaciğer Bozukluğu

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

ENDİKASYONLARI

KARVEA esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

Hipertansiyonlu ve Tip 2 diabetes mellituslu hastalardaki böbrek hastalığının tedavisinde antihipertansif tedavinin bir parçası olarak kullanılır (Bkz.: Farmakodinamik Özellikler).

KONTRENDİKASYONLARI

Karvea'nın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda

Diğer A-II reseptör antagonistlerine aşırı duyarlılığı olanlarda

Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bakınız Gebelik ve Laktasyon)

Laktasyon (Bakınız Gebelik ve Laktasyon)

UYARILAR / ÖNLEMLER

İntravasküler Volüm Eksikliği

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 Karvea tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

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

Böbrek bozukluğu ve böbrek transplantasyonu

Karvea'nın böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması durumunda, serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Karvea'nın 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 ırkta olmayanlarda daha zayıftır (Bkz.: Farmakodinamik özellikler).

Hiperkalemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğler ilaçlarda olduğu gibi Karvea ile tedavi sırasında özellikle böbrek bozukluğu, diyabetik böbrek hastalığına bağlı aşikar proteinüri ve/veya kalp yetmezliği durumunda hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun yakın takibi önerilmektedir. (Bkz.: İlaç Etkileşmeleri ve Diğler Etkileşmeler)

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Diğler vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, Karvea kullanırken de 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 Karvea kullanımı önerilmemektedir.

Genel

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

Hipertansif siyah ırk popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözleendiği gibi İrbesartan ve diğler anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir. (Bkz.: Farmakodinamik Özellikler)

Pediyatrik hastalar: İrbesartan yaşları 6 ile 16 arasında değişen çocuklarda araştırılmıştır, ancak eldeki mevcut veriler irbesartanın çocuklarda kullanılmasının önerilmesi için henüz yeterli değildir. (Bkz. Yan etkiler/Advers etkiler; Farmakodinamik özellikler; 5.2. Farmakokinetik özellikler bölümleri)

Laktoz

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

Gebelik ve Laktasyon

Gebelik:

Gebelik Kategorisi: D

Karvea gebelikte kontrendikedir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde, renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fötal ve neonatal böbrek yetersizliğine, fötal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölüme sebep olabilir.

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

Laktasyon

Karvea laktasyon döneminde kontrendikedir. İrbesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. (bakınız Kontrendikasyonlar) İrbesartan emziren sıçanlarda anne sütüne geçer.

Pediyatrik Kullanımı

Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için irbesartanın çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Araç ve makina kullanmaya etkisi:

Motorlu taşıt ve makine kullanma yeterliliği üzerine etkilerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik özellikleri gözönüne 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.

YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

Aşağıda listesi bulunan advers etkilerin sıklığı, şu şekilde tanımlanmıştır: çok sık ($\geq 1/10$); sık ($\geq 1/100$, $<1/10$); seyrek ($\geq 1/1000$, $<1/100$); nadir ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); çok nadir ($<1/10000$). Herbir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan şiddet sırası ile sunulmuştur.

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 laboratuvarda 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.

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

Nörolojik bozukluklar:

Sık : Baş dönmesi

Kardiyak bozukluklar:

Seyrek : Taşikardi

Vasküler bozukluklar:

Seyrek : Yüzde kızarma

Solunumsal, torasik ve mediastinal bozukluklar:

Seyrek : Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar:

Sık : Bulantı/kusma

Seyrek : Diyare, dispepsi/mide yanması

Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar:

Seyrek : Cinsel disfonksiyon

Genel durum bozuklukları ve uygulama yeri koşulları:

Sık : Yorgunluk

Seyrek : Göğüs ağrısı

Tetkikler:

Sık 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.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

Hipertansiyonu, tip 2 diyabeti, mikroalbuminürisi 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.

Kronik böbrek yetmezliği ve aşıkar proteinürisi olan diyabetik hipertansif hastalarda, hastaların %2'sinden fazlasında ve plaseboya kıyasla daha yüksek oranda bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır:

Nörolojik bozukluklar:

Sık : Ortostatik baş dönmesi

Vasküler bozukluklar:

Sık : Ortostatik hipotansiyon

Kas-iskelet, konnektif doku ve kemik bozuklukları:

Sık : Kas-iskelet ağrısı

Tetkikler:

Hiperkalemi, irbesartanla tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha sık ortaya çıkmıştır. Mikroalbuminürisi ve normal böbrek fonksiyonu olan diyabetik, hipertansiyonlu hastalarda, hiperkalemi (≥ 5.5 mEq/l), 300 mg İrbesartan 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. İrbesartanla tedavi edilen ve ilerlemiş diyabetik böbrek hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastaların %1.7'sinde (sık), hemoglobin düzeyinde klinik açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiştir.

Bunlara ek olarak, irbesartanın piyasaya çıkmasından bugüne kadar, aşağıdaki advers reaksiyonlar da bildirilmiştir; bu advers reaksiyonlar spontan raporlardan elde edilmiş olup görülme sıklıkları belirlenememiştir:

İmmün sistem bozuklukları:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, kızartı, ürtiker, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Hiperkalemi

Sinir sistemi bozuklukları:

Baş ağrısı

Kulak ve labirent bozuklukları:

Tinnitus

Gastrointestinal bozukluklar:

Tat değişikliği

Hepato-biliyer bozukluklar :

Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu,

Kas-iskelet, konnektif doku ve kemik bozuklukları:

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

Böbrek ve üriner bozukluklar:

Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Uyarılar/Önlemler)

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Lökositoklastik vaskülit

Anjiyotensin II reseptör blokörleri alan hastalarda nadir vakalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Pediyatrik hastalar:

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.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar: Diğer antihipertansif ajanlar, irbesartanın hipotansif etkisini artırabilir. Bununla birlikte Karvea, 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 ile tedaviye başlandığında hipotansiyon riski gelişebilir. (Bakınız Uyarılar/Önlemler)

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. (Bakınız Uyarılar/Önlemler)

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. Eğer kombinasyon yarar sağlayacaksa serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir. (Bakınız Uyarılar/Önlemler)

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

Anjiyotensin II antagonistleri ile NSAİİ ilaçların birlikte kullanılması, ACE 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 yaşı 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. Irbesartan, 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.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Karvea'nın 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 Karvea ile aditif etkisi gösterilmiştir (Bakınız İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler).

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 Karvea'nın böbrek üzerine olan olumlu etkisinin gösterilmesi irbesartanın hedeflenen kan basıncına ulaşmak için ihtiyaç duyulan diğer antihipertansif ajanlara ek olarak kullanıldığı klinik çalışmalara dayanmaktadır. (Bakınız Farmakodinamik Özellikler)

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

Intravasküler volüm eksikliği: Karvea tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

Karaciğer Bozukluğu: Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda klinik deneyim yoktur.

Yaşlı hastalar: 75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 75 mg'lık doz ile başlanması düşünülmemesine rağmen yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Çocuklar: Güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterince veri bulunmadığı için irbesartanın çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir

DOZ AŞIMI

8 hafta boyunca günlük 900 mg'a kadar olan dozlarda Karvea alan yetişkinlerde toksisite görülmemiştir. Doz aşımının en sık rastlanan belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca doz aşımına bağlı bradikardi de görülebilir. İrbesartan 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.

SAKLAMA KOŞULLARI

Oda sıcaklığında (30°C'nin altında) ve kuru bir yerde saklayınız.

ÇOCUKLARIN GÖREMEYECEĞİ, ERİŞEMEYECEĞİ YERLERDE VE AMBALAJINDA SAKLAYINIZ.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

KARVEA® 300 mg film kaplı tablet, 28 tabletlik blisterde.

PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

KARVEA® 75 mg film kaplı tablet: 28 tabletlik blisterlerde.

KARVEA® 150 mg film kaplı tablet: 28 tabletlik blisterlerde.

Ruhsat sahibi ve ithal eden : Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No: 209 4 Levent-İSTANBUL

Ruhsat tarih ve no : 21.04.2009-127/33

İmal yeri ve adresi :SANOFI WINTHROP INDUSTRIE AMBARES
FRANSA

Reçete ile satılır.