

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİRBES PLUS 300 / 12.5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içermektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 52.0 mg

Kroskarmeloz sodyum 12.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık pembe renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisi.

Bu kombinasyon, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid uygulamasıyla kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınamaması durumunda kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde

HİRBES PLUS, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınmadığı hastalarda günde bir kez, yemeklerle ve yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Etkin bileşenlerle (irbesartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu yapılması önerilebilir.

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden kombinasyon tedavisine geçiş düşünülebilir:

- Tek başına hidroklorotiyazid veya 150 mg irbesartan ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda HİRBES PLUS 150/12.5 mg Tablet tedavisine başlanabilir.
- 300 mg irbesartan tedavisi veya HİRBES PLUS 150/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, HİRBES PLUS 300/12.5 mg Tablet kullanılabilir. <sup>44</sup>
- HİRBES PLUS 300/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalara, HİRBES PLUS 300/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/ 25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir.

Gerekirse tedaviye bir başka antihipertansif ajan ilave edilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

#### **Uygulama şekli:**

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

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

**Böbrek yetmezliği:** Hidroklorotiyazid içerdiğinden, HİRBES PLUS'ın ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda loop diüretikleri, tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi  $\geq$  30 ml/dak olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:** HİRBES PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmaz. Tiyazidler, karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİRBES PLUS dozunun ayarlanması gerekmez (bkz. Bölüm 4.3).

**Intravasküler volüm eksikliği:** HİRBES PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.



**Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:** HİRBES PLUS'ın çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)
- Etkin maddeye, bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine, diğer A-II reseptör antagonistlerine veya diğer sulfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlık.

Hidroklorotiyazid ile ilgili kontrendikasyonlar :

- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml / dak.)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- Anüri

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Hipotansiyon-Volüm eksikliği olan hastalar:** HİRBES PLUS, hipertansiyonlu hastalarda hipotansiyon için diğer risk faktörleri olmadan, nadiren semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon, yoğun diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyare veya kusma sonucu sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda, beklenebilir. Bu gibi durumlar, HİRBES PLUS tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

**Renal arter stenoza - Renovasküler hipertansiyon:** Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan veya çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. HİRBES PLUS kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, benzer bir etki beklenebilir.



**Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:** HİRBES PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asit, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. HİRBES PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. HİRBES PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dak.) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dak. olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Yine de hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dak. fakat  $< 60$  ml/dak.) bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır. SLE (Sistemik lupus eritematoz) aktivasyonuna neden olabilir.

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da ilerleyici karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazidler dikkatli kullanılmalıdır, çünkü sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler bile karaciğer komasına neden olabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HİRBES PLUS ile ilgili klinik bir deneyim bulunmamaktadır.

**Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:** Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, HİRBES PLUS kullanılırken 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 HİRBES PLUS kullanımı önerilmemektedir.

**Metabolik ve endokrin etkiler:** Tiyazid kullanımı glukoz toleransını bozabilir. Şeker hastalarında insülin ya da oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid kullanımı sırasında belirgin hale gelebilir.

Tiyazid diüretikleriyle tedavi sırasında kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselebilir; ancak HİRBES PLUS'ın içeriğinde bulunan 12.5 mg hidroklorotiyazidle bu etki ya hiç görülmez ya da minimum seviyede gözlenmiştir.



Tiyazid tedavisi sırasında bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir ya da sessiz bir biçimde seyreden gut hastalığı belirgin hale gelebilir.

**Elektrolit dengesizliği:** Serum elektrolit düzeyleri, diüretik tedavisi alan bütün hastalarda olduğu gibi, HİRBES PLUS tedavisi sırasında da uygun aralıklarla periyodik olarak kontrol edilmelidir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilir. Sıvı ve elektrolit dengesizliği belirtileri, ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi gelişme ihtimali olmasına rağmen, irbesartanla kombine kullanımı diüretiklere bağlı hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski, karaciğer sirozu olan hastalar, geçmişinde diürez riski olan aktif olarak diürez uygulanan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, özellikle böbrek bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus varlığında, HİRBES PLUS'ın bileşiminde bulunan irbesartana bağlı hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun uygun şekilde izlenmesi önerilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar ve potasyum içeren yapay tuz preparatlarının HİRBES PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5.).

İrbesartanın diüretiğe bağlı hiponatremiyi önlediği veya azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur. Klorür kaybı genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez.

Tiyazidler idrar yoluyla kalsiyum atılımını azaltarak, bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadan da, bazen serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, sessiz bir hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Tiyazid tedavisi paratiroid fonksiyon testlerinden önce kesilmelidir.

Tiyazidlerin magnezyumun idrarla atılımını artırdığı gösterilmiştir, bu da hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

Furosemid ve diğer loop diüretikleri ile birlikte kullanım hidroklorotiyazidin etkisini artırabilir.

**Lityum:** Lityum ve HİRBES PLUS'ın kombine kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).



**Anti-doping testi:** HİRBES PLUS'ın bileşiminde bulunan hidroklorotiyazid, anti-doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir.

**Genel:** Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ACE inhibitörleri veya anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda, akut hipotansiyon, oligüri, azotemi, veya nadiren akut böbrek yetmezliği 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.

Alerji ya da bronşiyal astım hikayesi olan veya olmayan hastalarda (ancak daha büyük olasılıkla böyle hikayesi olanlarda) hidroklorotiyazidlere karşı aşırı duyarlık reaksiyonu oluşabilir.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sistemik lupus eritematosus hastalığını aktive edebilir ya da şiddetlendirebilir.

Tiyazid diüretikleri ile fotosensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8). Tedavi süresince fotosensitivite reaksiyonları meydana gelirse, tedavinin sonlandırılması tavsiye edilir. Eğer diüretiğin yeniden uygulanması gerekiyorsa, güneş ışığına veya suni UVA'ya maruz kalan alanların korunması önerilir.

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

**Laktoz:** 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.



**Sodyum:** Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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

**Diğer antihipertansif ajanlar:** HİRBES PLUS'ın antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. İrbesartan ve hidroklorotiyazid (300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid dozuna kadar), beta-adrenerjik blokerler veya kalsiyum kanal blokerlerini içeren diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretik tedavi sonucu oluşan sıvı kaybı düzeltilmeden tiyazid diüretikleriyle birlikte veya tek başına irbesartan tedavisine başlamak, sıvı kaybı ve hipotansiyona sebep olabilir. (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. Bu gibi etkiler irbesartan kullanımına bağlı olarak bu zamana kadar nadiren bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun böbrek yolundan atılımını da azalttığından, HİRBES PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve HİRBES PLUS'ın birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

**Potasyumu etkileyen ilaçlar:** Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi, genel olarak irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılabilir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye sebep olan diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit türevleri) artırabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum düzeyini yükselten diğer ilaçların (örn. Heparin sodyum) birlikte kullanılması durumunda, serum potasyumunu artırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda, serum potasyum düzeyinin gerektiği şekilde izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).



**Serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar:** Serum potasyum düzeyinin dalgalanmalarından etkilenen ilaçlarla (örn. dijital glikozidleri, antiaritmik ilaçlar) birlikte HİRBES PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeyinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

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

Anjiyotensin II antagonistleri ile NSAİ 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 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.

**İrbesartanın etkileşimlerine dair ek bilgi:** Klinik çalışmalarda, irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidden etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından ve 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 indükleyicilerin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. İrbesartanın digoksin ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

**Hidroklorotiyazid etkileşimlerine dair ek bilgi:** Aşağıdaki ilaçlar, birlikte kullanıldıklarında tiyazid diüretikleriyle etkileşime girebilirler:

Alkol: Ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral antidiyabetikler ve insülinler): Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).



Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri: Anyon değiştirici reçinelerin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

Kortikosteroidler, ACTH: Elektrolit kaybı, özellikle de hipokalemi şiddetlenebilir.

Dijital glikozitleri: Tiyazidlerle oluşan hipokalemi veya hipomagnezemi dijitaler tarafından oluşturulan kardiyak aritmilerin başlamasına yardımcı olur (bkz. Bölüm 4.4).

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar: Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, bazı hastalarda tiyazid diüretiklerinin, diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Presr aminler (rn. noradrenalin): Presr aminlerin etkisi azalabilir; ancak bu azalma kullanımını engelleyecek düzeylerde olmaz.

Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticileri (rn. tubokürarin): Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazidle güçlenebilir.

Antigut ilaçlar: Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırbileceğinden, antigut ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfınpirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid diüretikleriyle birlikte kullanılması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyon insidansını artırabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleri, atılımın azalmasına bağlı olarak serum kalsiyum düzeyini yükseltebilir. Kalsiyum takviye edici ajanların veya kalsiyum tutucu ilaçların (rn. D vitamini tedavisi) kullanılması gerekirse, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Diğer etkileşmeler: Beta blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından yükseltilebilir. Antikolinergik ajanlar (atropin, biperiden), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin



neden olduğu yan etki riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosfamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D

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

HİRBES PLUS planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir. Uzun dönemli HİRBES PLUS tedavisi sırasında gebelik tanısı konulur ise, tedavi en kısa sürede kesilmeli, eğer tedavi (yanlışlıkla) uzun süre devam ettirilirse kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanına geçerler. Plasenta perfüzyonunda azalmaya, fetusta elektrolit dengesizliğine ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara yol açabilirler. Maternal tiyazid yapılan tedavisinde neonatal trombositopeni ya da fötal veya neonatal sarılık olguları bildirilmiştir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

HİRBES PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fötal ve neonatal böbrek yetmezliğine, fötal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölümlere sebep olabilir. Uzun dönemli HİRBES PLUS tedavisi sırasında gebelik tanısı konulur ise, tedavi en kısa sürede kesilmeli, eğer tedavi (yanlışlıkla) uzun süre devam ettirilirse kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

HİRBES PLUS, laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda süte geçer. Tiyazidler anne sütüne geçerek laktasyonu baskılayabilir.



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

Araç ve makine kullanma yeterliliği üzerine etkilerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında HİRBES PLUS'ın bu yeteneği etkilemesi olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda, hipertansiyon tedavisi sırasında bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listesi bulunan advers etkilerin sıklığı, şu şekilde 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).

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

#### İrbesartan / hidroklorotiyazid kombinasyonu:

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan/hidroklorotiyazid ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir. Tedavinin bırakılmasını gerektiren klinik ya da laboratuarda ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı, irbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo ile tedavi edilen hasta grubuna göre daha azdır. Advers olay insidansı, önerilen doz sınırları içinde, doza, ırka, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermemiştir.

Plasebo-kontrollü çalışmalarda irbesartan/hidroklorotiyazid ile değişik dozlarda (37.5mg/6.25mg - 300/25mg irbesartan/hidroklorotiyazid) tedavi edilen 898 hipertansif hastada aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anjiyoödem, kızartı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalemi



**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

**Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Yüzde kızarma

**Solunumsal, göğüs torasik bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı/kusma, epigastrik ağrı

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Dispepsi, tat değişikliği

**Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

**Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bacaklarda şişme

Bilinmiyor: Artralji, miyalji



### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Anormal işeme

Bilinmiyor: İzole vakaları da içeren böbrek fonksiyon bozuklukları

Risk altındaki hastalarda görülen böbrek yetmezliğinin izole vakalarını da içeren böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)

### **Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar**

Yaygın olmayan: Cinsel fonksiyon bozukluğu, libido değişiklikleri

### **Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk

### **Laboratuvar bulguları**

İrbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalarda, nadiren klinik olarak anlam taşıyan, laboratuvar test parametreleri değişiklikleri gözlenmiştir:

Yaygın: BUN, kreatinin ve kreatin kinaz seviyelerinde artış

Yaygın olmayan: Serum potasyum ve sodyum seviyelerinde düşme

### **Etkin bileşenlere ait ek bilgi:**

Yukarıdaki listede kombine ürün için sayılan yan etkilere ek olarak, etkin bileşenlerden herhangi birisiyle daha önce bildirilmiş olan diğer yan etkiler, HİRBES PLUS'a ait potansiyel yan etkiler olabilir.

### **İrbesartan:**

### **Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

### **Hidroklorotiyazid:**

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler (ilaçla ilişkisi göz önüne alınmaksızın) şunlardır:



**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, nütropeni/agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni.

**Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Depresyon, uyku bozuklukları

**Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk

**Göz hastalıkları:**

Bilinmiyor: Geçici görme bulanıklığı, ksantopsi

**Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi

**Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

**Gastrointestinal bozukluklar**

Bilinmiyor: Pankreatit, anoreksi, ishal, kabızlık, midede yanma, tükürük bezi iltihabı, iştah kaybı

**Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)



**Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz, nekrotizan damar reaksiyonları (vaskülit, kütanöz vaskülit), kütanöz lupus eritematosus benzeri reaksiyonlar, kütanöz lupus eritematosusun reaktivasyonu, fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker

**Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu

**Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar:**

Bilinmiyor: Ateş

**Laboratuvar bulguları**

Bilinmiyor: Elektrolit dengesizliği (hiponatremi ve hipokalemi dahil; bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glukozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliseritte yükselme

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

HİRBES PLUS'ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyona getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

İrbesartan doz aşımının en olası belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olduğu düşünülmektedir; bradikardi de oluşabilir.

Hidroklorotiyazid doz aşımı kendisini elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece bağlı dehidratasyon ile gösterir. Doz aşımının en çok görülen belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi, belirli antiaritmik ilaçların veya dijital glikozidlerin kombine



kullanımı ile ortaya çıkan belirgin kardiyak aritmiyi belirginleştirebilir ve/veya kas spazmıyla sonuçlanabilir.

İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne oranda atıldığı tam olarak bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin-II antagonisti kombinasyon

ATC kodu: C09DA04

Etki mekanizması

HİRBES PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiazid diüretigi olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun, kan basıncını tek başına irbesartan veya tek başına tiazid'in düşürdüğünden daha fazla düşürerek aditif antihipertansif etki göstermektedir. İrbesartan, güçlü, oral olarak aktif bir selektif anjiyotensin-II reseptör (AT<sub>1</sub> alt tipi) antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT<sub>1</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir.

Anjiyotensin-II (AT<sub>1</sub>) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). 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.

Hidroklorotiyazid, bir tiazid diüretigidir. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tahmini olarak, irbesartanın hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması, bu



diüretiklere bağlı olarak gelişen potasyum kaybını renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke etme yoluyla geri çevirmeyi amaçlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, doruk etkisi yaklaşık 4 saat içinde elde edilir ve bu etki yaklaşık 6-12 saat sürer.

Hidroklorotiyazid ve irbesartan kombinasyonu, terapötik doz aralıklarından kan basıncını doza-bağlı aditif etki ile düşürür. Kan basıncı tek başına 300 mg irbesartanla yeteri kadar kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye günde tek doz 12.5 mg hidroklorotiyazid ilavesi ile, (plasebo-düzeltimli çalışmalarda) vadi diyastolik kan basıncını 6.1 mmHg'a düşürdüğü (dozlamadan 24 saat sonra) görülmüştür. Genel bir plasebo-çıkarımlı çalışmada, 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu sistolik/diastolik kan basınçlarında 13.6/11.5 mmHg'a kadar düşüş sağlamıştır.

#### Farmakodinamik etkiler

##### Klinik etkinlik

Sınırlı sayıdaki klinik veri (22 hastanın 7'si) 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan hastaların 300/25 mg titrasyonuna cevap verebildiğini göstermiştir. Bu hastalarda hem sistolik hem de diastolik kan basıncını düşürücü etki gözlenmiştir (sırasıyla 13.3 ve 8.3 mmHg).

Plasebo-ayarlı çalışmalarda, hafif ve orta hipertansiyonlu hastalarda günde bir kez 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid, vadi sistolik ve diastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12.9/6.9 mmHg'a kadar düşüş (dozlamadan 24 saat sonra) sağlamıştır. Doruk etkiler 3 - 6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemlerine göre değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, plasebo-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik ve diastolik kan basınçlarında 15.8/10.0 mm Hg'a kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5 mg'ın tepe-vadi etkisi %100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5mg ve irbesartan/hidroklorotiyazid 300/12.5 mg için sırasıyla %68 ve %76 idi.

Bu 24 saatlik etkiler gözlendiğinde, tepe noktasında kan basıncının aşırı derecede düşmediği ve tek dozluk aralıklarda güvenli ve etkin kan basıncı düşürücü etkisinin sürdüğü görüldü.

Plasebo-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle uygun bir



biçimde kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile 11.1/7.2 mmHg'lık sistolik/diyastolik kan basıncı ortalaması sağlandı.

Hidroklorotiyazidle kombine edilen irbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi ilk dozdan sonra görünür hale gelir ve 1-2 hafta içinde belirgin etki gösterir; maksimum etkisine 6-8 haftada ulaşır. Uzun-sürelili izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. HİRBES PLUS ile özel olarak bir çalışma yapılmamış olmakla beraber, irbesartan ya da hidroklorotiyazid tedavisinde "rebound" hipertansiyon gözlenmemiştir.

İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi incelenmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalar hidroklorotiyazid ile uzun süreli tedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığını göstermiştir.

Yaş ya da cinsiyet HİRBES PLUS'a verilen cevabı etkilemez. Diğer renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha az cevap verirler. İrbesartan düşük doz hidroklorotiyazid (12.5mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

İrbesartan/hidroklorotiyazid'in ciddi hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $\geq$  110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliği çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 697 hasta, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5 mg alacak veya 150 mg irbesartan alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bir hafta sonra sistematik biçimde zorunlu titrasyon yapılarak (düşük doza verilen yanıt değerlendirilmeden önce) hastaların irbesartan/hidroklorotiyazid 300/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların % 58'i erkektir. Hastaların ortalama yaşı 52,5'tur. % 13'ü 65 yaş ve üstünde, sadece % 2'si 75 yaş ve üstündedir. Hastaların % 12'si diyabetli, % 34'ü hiperlipidemilidir. En sık görülen kardiyovasküler bozukluk stabil anjina pectoris olup, hastaların % 3.5'inde bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı kontrol altına alınan (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $<$  90 mmHg) hasta oranını kıyaslamaktır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların yüzde kırk yedisinde (% 47.2) oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $<$  90 mm Hg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran % 33.2 olmuştur ( $p = 0.0005$ ). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama



kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin besinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB / Diastolik KB düşüşleri 30.8/24.0 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21.1/19.3 mmHg seviyesinde bulunmuştur (p < 0.0001).

Kombinasyonla tedavi edilen hastalarda bildirilen advers etkilerin tipleri ve sıklıkları, monoterapi alan hastalarla benzerlik göstermiştir. 8 haftalık tedavi dönemi boyunca hiçbir tedavi grubunda senkop (baygınlık) olgusu bildirilmemiştir. Kombinasyonla tedavi edilen ve monoterapi alan gruplarda rapor edilen advers etkiler sırasıyla % 0.6 ve % 0 oranında hipotansiyon, % 2.8 ve % 3.1 oranında baş dönmesidir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

### Emilim:

HİRBES PLUS'ın oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. HİRBES PLUS'ın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez. Oral yoldan uygulamayı takiben pik plazma konsantrasyonuna irbesartanda 1.5-2 saat içinde, hidroklorotiyazidde ise 1-2.5 saatte ulaşılır.

### Dağılım:

İrbesartan plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır; kanın selüler bileşenlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir. Dağılım hacmi 53-93 litredir. Hidroklorotiyazid, plazma proteinlerine %68 oranında bağlanır ve görünen dağılım hacmi 0.83-1.14 lt/kg'dır.

### Biyotransformasyon:

İrbesartan ve hidroklorotiyazid oral olarak etki gösteren ilaçlar olup, etkinlikleri için biyotransformasyon gerektirmezler. İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yoluyla 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. <sup>14</sup>C işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin %80-85'i değişmemiş irbesartandır.

### Eliminasyon

Toplam vücut klerensi 157-176 ml/dak, böbrek klerensi ise 3.0-3.5 ml/dak.'dır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı-ömrü 11-15 saattir. Günde tek doz rejimine başlandıktan sonraki 3 gün içerisinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. İrbesartan günde tek doz alındığında plazmada sınırlı bir biçimde birikir (<%20). 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) irbesartanın EAA ve C<sub>max</sub> değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Bildirilen çalışma raporlarına göre, hidroklorotiyazidin istatistiksel ortalama plazma yarı-ömrü 5-15 saat arasında değişir.

İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla atılır. <sup>14</sup>C işaretli irbesartanın oral veya IV uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık %20'si idrarla, geri kalanı da feçesle atılır. Dozun %2'sinden azı değişmemiş irbesartan olarak idrarla atılır. Hidroklorotiyazid metabolize olmadan hızla böbrek yolundan atılır. Oral dozun en az %61'i değişime uğramadan 24 saat içinde atılır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer, kan-beyin bariyerinden geçmez, anne sütünde bulunur.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İrbesartan, 10-600 mg doz sınırlarında kalan çizgisel ve doza oranlı bir farmakokinetiğe sahiptir. 600 mg'ın üzerine çıkıldığında, oral yoldan emilimin orantısal emilimden daha az olduğu gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Kreatinin klerensi 20



ml/dak'nın altında olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarı-ömrünün 21 saate çıktığı bildirilmiştir.

#### Karaciğer yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetiği hafif ya da orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda anlamlı derecede değişmez. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

#### Cinsiyet:

Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### Yaşlılarda:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid:

Oral uygulamadan sonra irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi sıçanlarda ve makaklarda 6 aydan fazla süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlardaki terapötik kullanım açısından anlamlı herhangi bir toksikolojik veriye rastlanmamıştır. Günde 10/10 ve 90/90 mg/kg dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan sıçan ve makaklarda gözlenmiş olan ve aşağıda belirtilen değişiklikler iki ilaçtan birisiyle tek başına da gözlenmiştir ve/veya bunlar kan basıncındaki düşmeye ikincil olarak ortaya çıkmıştır (anlamlı toksik etkileşim gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif yükselme ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direkt etkileşiminin sonucu olan juxtaglomeruler aparat'ın hipertrofi/hiperplazi ile karakterli böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif azalma (eritrosit, hemoglobin, hematokrit)
- Günde 10/10 mg/kg irbesartan/hidroklorotiyazid, 90mg/kg hidroklorotiyazid ve 90 mg/kg irbesartan kullanılan 6 aylık toksisite çalışmasında bazı sıçanlarda gastrik mukozada fokal nekrozlar, ülserler ve mide renginde bozulma gözlenmiştir. Bu lezyonlar makaklarda gözlenmemiştir.



- Hidroklorotiyazide bağlı olarak, serum potasyum düzeyinde azalma olmuştur ve bu durum, hidroklorotiyazid irbesartanla kombine olarak verildiğinde kısmen önlenmiştir.

Yukarıda açıklanan etkilerin birçoğu irbesartanın farmakolojik etkisinden dolayı görölmektedir (anjiyotensin-II tarafından uyarılan renin salınımı inhibisyonunun, renin üreten hücrelerin uyarılması ile blokajı) ve aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile de ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların insanlarda irbesartan/hidroklorotiyazid'in terapötik dozlarının kullanımıyla ilgili olduğu gösterilmemiştir.

Maternal toksisiteye yol açan dozlarda sıçanlara uygulanan irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun teratojenik etkisi yoktur. Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların doğurganlığı üzerine bir yan etki olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilité üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

Diğer taraftan, hayvan çalışmalarında, diğer bir anjiotensin II antagonisti tek başına verildiğinde doğurganlık parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular, diğer anjiotensin II antagonistinin düşük dozları, hidroklorotiyazid ile kombine olarak verildiğinde de gözlenmiştir.

İrbesartan / hidroklorotiyazid kombinasyonunun mutajenik ya da klastojenik etkilere yol açtığına dair veri bulunmamaktadır. İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

#### İrbesartan:

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  $\geq 250$  mg/kg/gün ve makaklarda  $\geq 100$  mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda ( $\geq 500$  mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünölmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda  $\geq 90$  mg/kg/gün, resus maymunlarında makaklarda  $\geq 10$  mg/kg/gün). Bütün bu



değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir.

Mutajen, klastojen ya da karsinojen etkileri 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.

Hidroklorotiyazid:

Bazı deneysel modellerde genotoksik ya da karsinojenik etki kanıtları bulunmakla birlikte, hidroklorotiyazidle edinilen yoğun insan deneyimleri neoplazmaların artışına dair herhangi bir kanıt göstermemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Prejelatinize nişasta

Poloxamer 188

Magnezyum stearat

Opadry Pembe 03A34089\*

\*Hipromelloz 6cP, titanyum dioksit, mikrokristalin selüloz, saf stearik asit, kırmızı demir oksit ve sarı demiroksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil

### **6.3. Raf ömrü:**

24 ay



#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 ve 90 adet olarak PVC/PE/PVDC/Alu blisterlerde, bir adet kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

#### **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**

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

### **8. RUHSAT NUMARASI**

239/22

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

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:-

### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

-