KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARBESTA® PLUS 300 mg /25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her bir film kaplı tablet 300 mg irbesartan ve 25 mg hidroklorotiyazid içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 60 mg
Kroskarmelloz sodyum 30 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Kırmızı renkte, bir yüzü çentikli oval film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Bu sabit doz kombinasyonu, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:

Yetişkinlerde
ARBESTA® PLUS, günde bir kez, yemeklerle veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir. Her bir bileşeni için (irbesartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu önerilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden sabit kombinasyon tedavisine geçiş düşünülebilir:

- Tek başına hidroklorotiyazid veya 150 mg irbesartan ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalara ARBESTA® PLUS 150 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir.

- 300 mg irbesartan veya ARBESTA® PLUS 150 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir.
- ARBESTA® PLUS 300 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınmayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/25 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir.

300 mg irbesartan/ 25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir. Gerekirse ARBESTA® PLUS başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:
ARBESTA® PLUS tabletler oral kullanım içindir. Günde bir kez yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hidroklorotiyazid içerdiğinden, ARBESTA® PLUS'ın ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda loop diüretikleri, tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:
ARBESTA® PLUS'ın çocuklarda ve ergenlerde güvenlilirliği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İntravasküler volüm eksikliği:
ARBESTA® PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya diğer sülfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik

- Laktasyon
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL / dk)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- ARBESTA® PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 mL/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.5 ve 5.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu: ARBESTA® PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asid, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. ARBESTA® PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. ARBESTA® PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Yine de hafif ve orta böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk fakat < 60 mL/dk) bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır.

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

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse, sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından, sık sık takip edilmelidir.

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

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 ARBESTA® PLUS ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati: Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, ARBESTA® 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 ARBESTA® PLUS kullanımı önerilmemektedir.

Metabolik ve endokrin etkiler: Tiyazid kullanımı glukoz toleransını bozabilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid kullanımı sırasında belirgin hale gelebilir. İrbesartan, özellikle diyabetik hastalarda hipoglisemiye neden olabilir. İnsülin veya antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalarda, uygun bir kan şekeri takibi düşünülmelidir; endike olduğunda insülin veya antidiyabetikler için bir doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5)

Tiyazid diüretikleriyle tedavi sırasında kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselebilir; ancak ARBESTA® PLUS'ın içeriğinde bulunan 12,5 mg hidroklorotiyazid içeren formülasyonu ile 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, ARBESTA® 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) neden olabilir. Sıvı veya 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 ARBESTA® PLUS'ın bileşiminde bulunan irbesartana bağlı hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumun uygun şekilde izlenmesi önerilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar veya potasyum içeren yapay tuz preparatlarının ARBESTA® 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, 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.

Bağırsak anjiyoödemi: ARBESTA® PLUS dahil olmak üzere anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalar karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal belirtileri göstermiştir. Semptomlar anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Eğer bağırsak anjiyoödemi teşhis edilirse, ARBESTA® PLUS kullanımı kesilmeli ve semptomların tamamen ortadan kalkmasına kadar uygun izleme başlatılmalıdır.

Lityum: ARBESTA® PLUS ve lityum kombinasyonu tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Anti-doping testi: ARBESTA® PLUS 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 böbreklerin birinde veya her ikisinde renal arter stenozu dâhil altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya anjiyotensin- II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği ile karşılaşılabilir (bkz. Bölüm 4.5). 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 hikâyesi olan veya olmayan hastalarda (ancak daha büyük olasılıkla böyle hikayesi olanlarda) hidroklorotiyazidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilir.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımının sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığını aktive

ettiği ya da şiddetlendirdiği rapor edilmiştir.

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

Koroidal efüzyon, Akut miyopi ve sekonder akut açı kapanması glokomu: Sulfonamid veya sulfonamid türevi ilaçlar, görme alanı kusuru, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile birlikte koroidal efüzyonla sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona sebep olabilirler. Hidroklorotiyazid bir sulfonamid olmakla beraber, hidroklorotiyazid ile birlikte şimdiye kadar sadece akut açı kapanması glokomlu izole vakalar bildirilmiştir. Semptomlar, azalan görme keskinliğinin akut başlangıcını veya oküler ağrıyı içermektedir ve tipik olarak ilaca başlanmasını takip eden saatler veya haftalar içerisinde meydana gelmektedir. Tedavi edilmeyen açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi mümkün olan en hızlı şekilde ilaç alımını kesmektir. İntraoküler basınç kontrol edilemez ise, acil tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülebilir. Açı kapanması glokomu gelişimine yönelik risk faktörleri, sulfonamid veya penisilin alerjisini bulunduran bir tıbbi geçmişi içerebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Melanom dışı cilt kanseri
Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK)] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.
Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

ARBESTA® PLUS laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir dozunda doz başına 1 mmol'den (23 mg'dan) daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez."

Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, ARBESTA® PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ajanlar: ARBESTA® PLUS'ın antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. İrbesartan ve hidroklorotiyazid (300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid dozuna kadar) beta-adrenerjik blokörler veya kalsiyum kanal blokörlerini içeren diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önceki yüksek dozda diüretik tedavisi sonucu oluşan sıvı kaybı düzeltilmeden tiyazid diüretikleriyle birlikte veya tek başına irbesartan tedavisine başlamak, sıvı kaybı ve hipotansiyona sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Aliskiren-içeren ilaçlar veya ADE inhibitörleri:
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).

Lityum: Lityumla birlikte anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği rapor edilmiştir. Bu gibi etkiler irbesartan kullanımına bağlı olarak bu zamana kadar nadiren rapor edilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal atılımını da azalttığından, ARBESTA® PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve ARBESTA® 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) arttırılabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, irbesartanın potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum düzeyini yükselten diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum) birlikte kullanılması durumunda, serum potasyumunu arttırabileceğini 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 ARBESTA® PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeyinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar: Anjiyotensin-II antagonistleri, nonsteroid antienflamatuvar 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 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.

Repaglinid: İrbesartan, OATP1B1'i inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bir klinik çalışmada, irbesartan repaglinidden 1 saat önce uygulandığında, repaglinidin (OATP1B1 substratı) Cmaks ve EAA'sını sırasıyla 1.8 kat ve 1.3 kat arttırdığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, iki ilaç birlikte uygulandığında ilgili herhangi bir farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir. Bu nedenle repaglinid gibi antidiyabetik tedavilerde doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

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 ile 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 yolla kullanılan ilaçlar ve insülinler): Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri: Anyon değiştirici reçinelerin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur. ARBESTA® PLUS bu ilaçlardan en az bir saat önce

veya dört saat sonra alınmalıdır.

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

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

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

Presör aminler (örn. noradrenalin): Presör aminlerin etkisi azalabilir; ancak bu azalma kullanımını engelleyecek düzeylerde olmaz.

Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticileri (örn. tübokürarin): Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazidle güçlenebilir.

Antigut ilaçları: Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeyini artırabileceğinden, antigut ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazon 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 (örn. D vitamini tedavisi) kullanılması gerekirse, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Karbamazepin: Karbamazepin ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanılması semptomatik hiponatremi riski ile ilişkili bulunmuştur. Birlikte kullanım süresince elektrolit seviyeleri izlenmelidir. Mümkün ise, farklı sınıf bir diüretik kullanılmalıdır.

Diğer etkileşmeler: Beta blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından yükselebilir. Antikolinerjik ajanlar (atropin, beperiden), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin neden olduğu yan etkilerin riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosfamid, metotraksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ARBESTA® PLUS ile tedavi sırasında uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiği zaman ARBESTA® PLUS mümkün olan en kısa zamanda kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi
ARBESTA® 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.

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

Hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etki olmaksızın azalmış plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyon görülme riski nedeniyle, hidroklorotiyazid gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi için kullanılmamalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterlerde anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine maruz kalmanın insanda fötotoksisite (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramnios, kafatası kemikleşme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Uzun dönemli ARBESTA® 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.

Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri tedavisi almış olan annelerin bebekleri hipotansiyon riski açısından yakından gözlenmelidir.

Laktasyon dönemi
ARBESTA® PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanlarda süte geçer. Tiyazidler anne sütüne geçerek laktasyonu baskılayabilir. Yoğun diüreze sebep olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler.

Üreme yeteneği/ Fertilite
İrbesartanın, ebeveynlerde ilk toksisite belirtisinin indüklendiği doz seviyesine kadar, maruz

bırakılan sıçanlarda ve yavrularında fertilite üzerine etkisi yoktur. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında ARBESTA® PLUS'ın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi olası değildir. Araç veya makine kullanımı söz konusu olduğunda, hipertansiyon tedavisi sırasında ara sıra baş dönmesi veya bitkinlik oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

<u>İrbesartan/Hidroklorotiyazid kombinasyonu:</u>
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 laboratuvarda 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 çeşitli dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid (aralık: 37,5 mg/6,25 mg ila 300 mg/25 mg) alan 898 hipertansif hasta arasında, hastaların %29,5'i advers reaksiyonlar bildirmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi (%5,6), yorgunluk (%4,9), mide bulantısı/kusma (%1,8) ve anormal idrara çıkma (%1,4) olmuştur. Ayrıca testlerde kan üre azotu (BUN) (%2,3), kreatin kinaz (%1,7) ve kreatinin (%1,1) artışları da yaygın olarak gözlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anjiyoödem, kızartı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hiperkalemi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi
Bilinmiyor: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı/kusma
Yaygın olmayan: İshal
Bilinmiyor: Dispepsi, disguzi

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Sarılık
Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Bacaklarda şişme
Bilinmiyor: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Anormal işeme
Bilinmiyor: Risk altındaki hastalarda görülen böbrek yetmezliğinin izole vakalarını da içeren böbrek fonksiyon bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Cinsel fonksiyon bozukluğu, libido değişiklikleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar
İrbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalarda nadiren klinik olarak anlam taşıyan, laboratuvar test parametreleri değişiklikleri olmuştur.

Yaygın: Kan üre azotu, kreatinin ve kreatinin 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, ARBESTA® PLUS'a ait

potansiyel yan etkiler olabilir.

İrbesartan:
Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek: Bağırsak anjiyoödemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hipoglisemi

Hidroklorotiyazid:
Tek başına hidroklorotiyazid kullanımı sırasında ortaya çıkan advers olaylar (ilaçla ilişkisi göz önüne alınmaksızın) şunlardır:

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, nötropeni/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, akut miyopi, sekonder açı kapanması glokomu, koroidal efüzyon

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Pankreatit, anoreksi, ishal, kabızlık, midede yanma, tükrük bezi iltihabı, iştah kaybı

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Ateş

Seçilen yan etkilerin tanımı
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

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

Hidroklorotiyazidin doza bağlı yan etkileri (özellikle elektrolit dengesizliği) hidroklorotiyazid ile titrasyon yapılırken artabilir.

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

ARBESTA® PLUS'ın doz aşımının tedavisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi, ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Tavsiye edilen önlemler arasında kusmanın indüklenmesi ve/veya gastrik lavaj yer alır. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

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

Hidroklorotiyazid doz aşımı kendisini elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diüreze 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 uzaklaştırılamaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne oranda atıldığı tam olarak bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin-II-antagonistleri, kombinasyonlar
(Anjiyotensin-II reseptör blokerleri [ARB'ler] ve diüretikler)
ATC kodu: C09DA04

Etki mekanizması
ARBESTA® PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid diüretiği olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun, kan basıncını tek başına irbesartan veya tek başına tiyazidin düşürdüğünden daha fazla düşürerek aditif antihipertansif etki göstermektedir.

İrbesartan, güçlü, oral olarak aktif bir selektif anjiyotensin-II reseptör (AT1 alt tipi) antagonistidir.

İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT1 reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir.

Anjiyotensin-II (AT1) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden 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 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 tiyazid diüretiğidir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırırlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltırlar. 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 (dozlamdan 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.

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 (dozlamdan 24 saat sonra) sağlamıştır. Doruk etkileri 3– 6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemlerine göre değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, placebo çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik ve diastolik azalma ile kan basınçlarında 15,8/10,0 mmHg'a kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde ARBESTA® PLUS 150 mg/12,5 mg'ın dip-tepe noktası etkisi % 100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan dip-tepe noktası etkisi değerlendirmesi, ARBESTA® PLUS 150/12,5 mg ve ARBESTA® PLUS 300/12,5 mg için sırasıyla % 68 ve % 76 olarak olmuştur.

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 ortalama 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 süreli izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. ARBESTA® PLUS ile özel bir çalışma yapılmamakla 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 ARBESTA® 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 (12,5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
ARBESTA® PLUS 'ın ciddi hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı ≥ 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 mg/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 mg/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 pektoris 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 mmHg 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 beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB /Diyastolik KB düşüşleri 30,8/24 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.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
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 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar sonlanımlar veya mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne 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 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin-II reseptör 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.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8.629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (GA): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 GA: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

Emilim:

ARBESTA® PLUS'ın oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için % 60-80, hidroklorotiyazid için ise % 50-80'dir. ARBESTA® 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 ise ihmal edilebilir düzeylerdedir. Dağılım hacmi 53–93 litredir. Hidroklorotiyazid, plazma proteinlerine % 68 oranında bağlanır ve görünen dağılım hacmi 0,83–1,14 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

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. ^{14}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/dk, böbrek klerensi ise 3,0–3,5 mL/dk'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 birikimleri arasında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Yaşlı kişilerde (≥ 65 yaş) EAA ve Cmax değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına 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. ^{14}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 yoluyla atılır. Oral dozun en az % 61'i değişime uğramadan 24 saat içinde atılır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer, fakat kan-beyin bariyerinden geçmez ve anne sütünde bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
İrbesartan, 10-600 mg doz 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 uzaklaştırılamaz.

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'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 direk etkileşiminin sonucu olan jukstaglomeruler aparatus'ta hipertrofi/ hiperplazi ile karakterize böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif azalma (eritrosit, hemoglobin, hematokrit)
- Günde 10/10 mg/kg irbesartan/hidroklorotiyazid, 90 mg/kg hidroklorotiyazid ve 90 mg/kg irbesartan kullanılan 6 aylık toksisite çalışmasında bazı sıçanlarda gastrik mukozada fakal 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 görülmektedir (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 fertilite üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.
Diğer taraftan, hayvan çalışmalarında diğer bir anjiyotensin-II antagonisti tek başına verildiğinde doğurganlık parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular, diğer anjiyotensin-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 ≥ 250 mg/kg/gün ve makaklarda ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hemotokrit) düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥ 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 ilacın hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında makaklarda ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir.

Mutajenik, klastojenik ya da karsinojenik etki gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Erkek ve dişi sıçanlarda, en yüksek dozda ölüm de dahil olmak üzere parental toksisiteye neden olan oral irbesartan dozlarında bile (50mg/kg/günden 650 mg/kg/güne kadar) fertilite ve üreme performansı etkilenmemiştir. Korpora lutea, implantlar ya da canlı fetüslerin sayısı üzerinde anlamlı etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların sağ kalım, gelişim veya üremesini etkilememiştir. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar sıçan ve tavşan

fetüslerinde radyoaktif etiketli irbesartan tespit edildiğini göstermektedir. İrbesartan emziren sıçanların sütüne geçer.

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 etkiye dair şüpheli kanıtlar gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Nişasta
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Polietilen glikol
Titanyum dioksit
Talk
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

AL/PVC/PVDC opak blisterlerde 28 ve 90 film kaplı tablet

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Kağıthane/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

231/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: