

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİRBES PLUS 300/25 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 52.0 mg

Kroskarmeloz sodyum 12.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Tuğla kırmızısı, oblong, bikonveks, çentikli film kaplı tabletler.

### 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. 5.1. Farmakodinamik Özellikler) .

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde

HİRBES PLUS, günde bir kez, yemeklerle ve 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 hastalarda HİRBES PLUS 150/12.5 mg uygulanabilir.
- 300 mg irbesartan veya HİRBES PLUS 150/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, HİRBES PLUS 300/12.5 mg uygulanabilir.
- HİRBES PLUS 300/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, HİRBES PLUS 300/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir. Gerekirse HİRBES PLUS başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir (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 içermesi nedeniyle, HİRBES PLUS'ın ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi  $\geq$  30 ml/dk. olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:** HİRBES PLUS ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ya da orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda HİRBES PLUS dozunun ayarlanması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.3).

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

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Hipotansiyon-volüm eksikliği olan hastalar:** HİRBES PLUS, hipertansiyonlu hastalarda, hipotansiyonun 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 stenozu - Renovasküler hipertansiyon:** Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan veya çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) 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/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon yetmezliği 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/dk fakat  $< 60$  ml/dk) bu sabit doz kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır.

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

**Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:** Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, 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. Tip 2 Diyabetli hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Latent diabetes mellitus, tiyazid kullanımı sırasında belirgin hale gelebilir.

Tiyazid diüretikleri ile tedavide kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselebilir; ancak 12.5 mg hidroklorotiyazid içeren formülasyonu ile bu etki ya hiç görülmemiştir ya da minimum seviyede rapor edilmiştir. Tiyazid tedavisi sırasında bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir ya da sessiz bir biçimde seyreden gut hastalığı belirgin hale gelebilir.

**Elektrolit dengesizliği:** Diüretik tedavisi alan her hastada olduğu gibi, serum elektrolit düzeyleri 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 bağı hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski, karaciğer sirozu olan hastalar, geçmişinde diürez riski olan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, HİRBES PLUS'ın irbesartan içeriğı nedeniyle özellikle böbrek yetmezliğı ve/veya kalp yetmezliğı ve diabetes mellitus varlığında hiperkalemi görülebilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar veya potasyum içeren tuzların HİRBES PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

İrbesartanın diüretiğe bağı hiponatremiyi önlediğı veya azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur. Klorür kaybı genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmemektedir.

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.

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

**Lityum:** HİRBES PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5)

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

**Genel:** Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliğı ya da renal arter stenozu dahil böbrek

hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri, veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir. Herhangi bir antihipertansif ajanla 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 hidroklorotiyazidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilir. Fakat daha çok böylesi hikayesi olan hastalarda oluşması beklenmektedir.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımının sistemik lupus eritematozus hastalığını aktive ettiği ya da şiddetlendirdiği bildirilmiştir.

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:** Bu ürün laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

**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), kalsiyum kanal blokerleri ve beta-adrenerjik blokerler dahil diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretik tedavi sıvı kaybına neden olabilir ve sıvı kaybı düzeltilmeden tiyazid diüretikleriyle birlikte veya tek başına irbesartan tedavisine başlamak hipotansiyon riskine 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 zamana kadar irbesartan ile nadir olarak benzer etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler, lityumun renal atılımını azalttığından, HİRBES PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve HİRBES PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekirse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

**Potasyumu etkileyen ilaçlar:** Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılır. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum gibi) artırabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen deneyim, 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 artırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin uygun şekilde gözetilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

**Nonsteroid Antienflamatuar (NSAI) İlaçlar:** Anjiyotensin II antagonistleri, NSAI (seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve seçici olmayan NSAI ilaçlar gibi) ile beraber kullanıldığında, antihipertansif etkide azalma görülebilir.

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, anjiyotensin II antagonistlerinin ve NSAI ilaçların eşzamanlı kullanımı, olası akut renal yetmezlik dahil renal fonksiyonun kötüleşmesine ve özellikle önceden zayıf renal fonksiyona sahip olan hastalarda serum potasyumunda artışa neden olabilir. Kombinasyon özellikle yaşlılarda olmak üzere dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar uygun biçimde hidrate edilmeli ve eşzamanlı tedavinin başlangıcında ve periyodik olarak sonrasında renal fonksiyon izlenmelidir.

**İrbesartanın etkileşimleri için ilave bilgi:** Klinik çalışmalarda irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidden etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından ve daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olur. İrbesartan, CYP2C9 ile metabolize olan bir tıbbi ürün olan varfarin ile birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indükleyicilerin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Digoksinin farmakokinetiği irbesartan ile kombine uygulama sırasında değişmemiştir.

**Hidroklorotiyazid etkileşimleri için ilave 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 rezinleri: Anyonik değişim rezinlerinin 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 antiinflamatuar ilaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar 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 asit 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 kullanılması gerekirse (örn. Vitamin D terapisi), serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Diğer etkileşimler: Beta blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler ile yükselir. Antikolinergik 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, metotreksat 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)**

Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiği zaman HİRBES PLUS mümkün olan en kısa zamanda kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanına geçerler. Plasenta 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. Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

HİRBES PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İkinci ve üçüncü trimesterde renin-angiotensin sistemi üzerinde doğrudan etki gösteren ilaçlar, fötal veya neonatal renal yetmezliğe, fotal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölüme neden olabilir. Gebelik teşhis edildiği zaman HİRBES PLUS mümkün olan en kısa zamanda kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

HİRBES PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların fertilitesi üzerine yan etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilitite üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla

değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında diğer bir anjiotensin II antagonisti tek başına verildiğinde fertilité parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular hidroklorotiyazid ile kombine olarak verilen düşük dozdaki diğer anjiotensin II antagonisti ile de gözlenmiştir.

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Farmakodinamik özelliklerine dayanarak HİRBES PLUS'ın bu yeteneği etkilemesi beklenmemektedir. Araç veya makine kullanırken, hipertansiyon tedavisi sırasında bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda 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 aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

#### **İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu:**

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, advers olayların görülme sıklığı irbesartan/hidroklorotiyazid ve plasebo grubu arasında farklılık göstermemiştir. Klinik veya laboratuvar advers olay nedeniyle tedavinin bırakılması irbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo ile tedavi edilen hasta grubuna göre daha azdır. Yan etki insidansı önerilen doz aralığında cinsiyete, yaşa, ırka veya doza bağlı değildir. 898 hipertansif hastanın değişik dozlar ile (doz aralığı: 37.5 mg/6.25 mg - 300 mg/25 mg irbesartan/hidroklorotiyazid) tedavi edildiği plasebo-kontrollü çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir

#### **Bağırsıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalemi

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Çınlama

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kızarma

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı/kusma

Yaygın olmayan: Diyare

Bilinmiyor: Dispepsi, tat değişikliği

**Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

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

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde 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: Seksüel disfonksiyon, libido değişiklikleri

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

Yaygın: Yorgunluk

### **Laboratuvar bulguları**

İrbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalarda, nadiren klinik olarak anlamlı olan laboratuvar test parametrelerinde değişiklik olmuştur.

Yaygın: BUN, kreatinin ve kreatinin kinazda artış

Yaygın olmayan: Serum potasyum ve sodyum seviyelerinde düşüş

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Öksürük

### **Etkin maddeler için ilave bilgiler:**

Kombine halindeki ürün için yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ek olarak, etkin maddelerden biri ile ilgili daha önceden rapor edilmiş advers reaksiyonlar HİRBES PLUS'ın potansiyel yan etkisi olabilir.

### **İrbesartan:**

Sadece irbesartan kullanımı ile ilgili advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Hidroklorotiyazid:

Sadece hidroklorotiyazid kullanımı ile ilgili (tıbbi ürün ile ilişkisine bakılmaksızın) advers reaksiyonlar şunlardır:

**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: Baş dönmesi, 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, renal fonksiyon bozukluğu

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

Bilinmiyor: Ateş

### **Laboratuvar bulguları**

Bilinmiyor: Elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hiponatremi dahil; Bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glikozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliseridlerde artış

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

HİRBES PLUS'ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilmektedir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektolitleri 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 olması beklenmektedir; ayrıca bradikardi de oluşabilir.

Hidroklorotiyazid doz aşımı elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece bağlı dehidratasyon ile bağlantılıdır. Doz aşımının en çok görülen belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi kas spazmına neden olabilir ve/veya dijital glikozidlerin veya belirli antiaritmik ilaçların kombine kullanımı ile ortaya çıkan kardiyak aritmeyi belirginleştirebilir.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin-II antagonisti kombinasyon

ATC kodu: C09D A04

Etki mekanizması

HİRBES PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid diüretiği olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu etkin maddenin kombinasyonu, kan basıncını tek başına irbesartan veya tek başına tiyazidin düşürdüğünden daha fazla düşürerek aditif antihipertansif etki göstermektedir.

İrbesartan, oral olarak aktif, güçlü ve selektif bir anjiotensin-II reseptör (AT<sub>1</sub> alt tipi) antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT<sub>1</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği anjiotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiotensin-II (AT<sub>1</sub>) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5. Diğer Tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İrbesartan, anjiotensin-II oluşturan ve bradikininini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.



Hidroklorotiyazid, bir tiazid diüretigidir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, 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-düzeltilmiş diyastolik kan basıncında 6.1 mmHg'lık ek düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlanmıştır. 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu toplamda sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13.6/11.5 mmHg'a kadar (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) 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 diyastolik 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, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12.9/6.9 mmHg'a kadar düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlamıştır. Pik etkileri 3-6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, 15.8/10.0 mmHg ortalama 24 saat-plasebo ayarlı sistolik-diyastolik azalma ile kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlar. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri ölçüldüğünde, irbesartan/hidroklorotiyazid 150mg/12.5 mg'ın

tepe-vadi etkisi %100 olarak bulunmuştur. Vizitler sırasında manson ile yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5 mg ve irbesartan/hidroklorotiyazid 300/12.5 mg için sırasıyla % 68 ve % 76 olarak olmuştur. Bu 24 saatlik etkinin, tepe noktasında kan basıncının aşırı derecede düşürmeden, tek dozluk aralıklarda güvenli ve etkin kan basıncı düşürücü etkisinin sürdüğü gözlenmiştir.

Kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle yeterli derecede kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile 11.1/7.2 mmHg'lık sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşü (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) sağlamıştır.

Hidroklorotiyazidle kombine edilen irbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi ilk dozdan sonra görünür hale gelir ve 1-2 hafta içinde belirginleşir; maksimum değerine 6-8 haftada ulaşır. Uzun-sürelili izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. HİRBES PLUS ile özel olarak bir çalışma yapılmamakla beraber, irbesartan ya da hidroklorotiyazid ile "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 etkilememektedir. Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, zenci hipertansif hastaların irbesartan monoterapisine verdiği yanıt dikkate değer ölçüde daha düşük olmaktadır. İrbesartan düşükdoz hidroklorotiyazid (12.5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

İrbesartan/hidroklorotiyazid'in ağır 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 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 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 beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB/Diyastolik 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 farmakokinetiği üzerlerine etkileri bulunmamaktadır.

### Emilim

HİRBES PLUS'ın oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. HİRBES PLUS'ın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez. Oral yoldan uygulamayı takiben doruk 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 düzeydedir. Ortalama 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 edilmektedir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuroniddir (yaklaşık %6). *In vitro* çalışmalar, irbesartanın esas olarak sitokrom P450 enzimi olan CYP2C9 tarafından okside edildiğini, izoenzim CYP3A4'ün ise ihmal edilebilir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. <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/dk, renal 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 tekrarlayan tek doz alındığında plazmada sınırlı miktarda birikim gözlenmiştir (<%20). Bir çalışmada, irbesartan plazma konsantrasyonlarının hipertansif kadın hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, irbesartanın yarı-ömrü ve birikimleri arasında fark bulunmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. İrbesartanın, yaşlı kişilerde (65 yaş üzeri) EAA ve C<sub>max</sub> değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) daha yüksektir. Ancak, yaşlılarda terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hidroklorotiyazidin ortalama plazma yarı-ömrü 5-15 saat aralığında bildirilmiştir.

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 yoluyla atılır. Oral dozun en az %61'i değişime uğramadan 24 saat içinde

atılır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan-beyin bariyerinden geçmez, anne sütünde bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İrbesartan, 10-600 doz aralığında doğrusal ve doza oranlı bir farmakokinetiğe sahiptir. 600 mg'ın üzerine çıkıldığında, oral yoldan orantısız emilimden daha az artış gözlenmiştir ve bu olayın mekanizması bilinmemektedir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetik parametreleri böbrek yetmezliği olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmez. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Kreatinin klerensi 20 ml/dk'nın altında olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarı-ömrünün 21 saate çıktığı bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetik parametreleri hafif ya da orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda anlamlı derecede değişmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği 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 resus maymunlarda 6 aya kadar süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlarda kullanılan terapötik dozda herhangi bir toksikolojik bulgu saptanmamıştır. 10/10 mg/kg/gün ve

90/90 mg/kg/gün dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan sıçan ve resus maymunlarda gözlenmiş olan ve aşağıda belirtilen değişiklikler iki ilaçtan birisiyle tek başına gözlenmiştir ve/veya kan basıncındaki düşmeye ikincil olarak ortaya çıkmıştır (anlamli toksikolojik etkileşimler gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan juxtaglomeruler aparatta hiperplazi/hipertrofi ile karakterize böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif düşüş (eritrosit, hemoglobulin, hematokrit)
- 90 mg/kg/gün irbesartan, 90 mg/kg/gün hidroklorotiyazid ve 10/10 mg/kg/gün irbesartan/hidroklorotiyazid kullanılan 6 aylık toksisite çalışmasında birkaç sıçanda mide renginde bozulma, ülserler ve gastrik mukozada fakal nekrozlar gözlenmiştir. Bu lezyonlar resus maymunlarında gözlenmemiştir.
- Hidroklorotiyazide bağı serum potasyum düzeyinde azalma olmuştur ve bu durum hidroklorotiyazid irbesartanla kombine verildiğinde kısmen önlenmiştir.

Yukarıda açıklanan etkilerin birçoğu irbesartanın farmakolojik etkisinden dolayı görülmektedir (anjiyotensin-II tarafından uyarılan renin salımı inhibisyonunun, renin üreten hücrelerin uyarılması ile blokajı) ve aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile de görülmektedir. Bu bulguların insanlardaki irbesartan/hidroklorotiyazidin terapötik dozlarında kullanımıyla ilgisi yoktur.

Maternal toksisiteye yol açan dozlarda sıçanlara uygulanan irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunda teratojenik etki görülmemiştir. Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların fertilitesi üzerine yan etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilitate üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında diğeri bir anjiyotensin II antagonisti tek başına verildiğinde fertilitate parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular hidroklorotiyazid ile kombine olarak verilen düşük dozdaki diğeri anjiyotensin II antagonisti ile de gözlenmiştir.

İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile mutajenite ya da klastojeniteye ait kanıt yoktur. İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli hayvan çalışmalarında 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 resus maymunlarında  $\geq 100$  mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşüğe neden olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve resus maymunlarında 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 olmuştur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan ilacın hipotansif etkilerine sekonder olduğu düşünülmektedir. 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. Mutajenite, klastojenite ya da karsinojenite etkileri gösteren 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, mortalite 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 geniş insan deneyimleri neoplazmaların artışına dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

## **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 siyah demiroksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **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**

239/23

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

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:-

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

-