

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARBESTA® PLUS 300 mg /25 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

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

#### Yardımcı maddeler:

60,0 mg laktoz ( monohidrat olarak)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzü çentikli diğer yüzünde özel ibare bulunan oval tabletlerdir. Çentiğin amacı tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

### 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

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, eğer hastada 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 uygulanabilir.
- 300 mg irbesartan veya ARBESTA® PLUS 150 mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/12.5 mg uygulanabilir.
- ARBESTA® PLUS 300 mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınmayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/ 25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir. Gerekirse ARBESTA® PLUS başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hidroklorotiyazid içermesi nedeniyle, ARBESTA® PLUS'ın ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda kıvrım diüretikleri tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi > 30 ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ).

ARBESTA® PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ARBESTA® PLUS dozunun ayarlanması gerekmez (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ).

**Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:**

Çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ait deneyim bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

**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,

**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, diyetle 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 anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. ARBESTA 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. 4.3. Kontrendikasyonlar) . Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Yine de hafif ve orta 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 ARBESTA® 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 ARBESTA® 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 diüretikleriyle 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) 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 veya 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 hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, ARBESTA® PLUS'ın irbesartan içeriği nedeniyle özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus varlığında hiperkalemi görülebilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar veya potasyum

içeren tuzların ARBESTA® PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İrbesartanın diüretığe bağlı hiponatremiyi önlediği 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 serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, sessiz bir hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Tiyazid tedavisi paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidir.

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

**İntravasküler volüm eksikliği**

ARBESTA® PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

**Lityum**

ARBESTA® PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. 4.5. Diğer Tıbbi Ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

**Anti-doping testi**

ARBESTA® PLUS içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid anti-doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir.

**Genel**

Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dâhil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya anjiotensin-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 infarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.

Alerji ya da broşiyal astım hikâyesi olan veya olmayan hastalarda hidroklorotiyazidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilir. Fakat daha çok böylesi hikâyesi olan hastalarda oluşması beklenmektedir.

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

**Laktoz**

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

#### **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) kalsiyum kanal blokörleri ve beta-adrenerjik blokörler dâhil 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.

#### 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, ARBESTA® PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Dolayısıyla lityum ve ARBESTA® PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kombinasyonun gerekli olduğu kanıtlanmış ise , serum lityum düzeylerinin dikkatle gözlenmesi 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) arttırılabileceği 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 arttırılabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin uygun şekilde gözlenmesi önerilmektedir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ).

#### Serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar

Serum potasyum düzeyinin dalgalanmalarından (örn. dijital glikozidleri, antiaritmikler) etkilenen ilaçlarla birlikte ARBESTA® PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeyinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

#### Nonsteroid Antiinflamatuvar (NSAI) İlaçlar

Anjiyotensin II antagonistleri NSAI ilaçlar (seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve seçici olmayan NSAI ilaçlar gibi) ile beraber kullanıldığında anhipertansif 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.

#### İrbesartan etkileşmeleri için ilave bilgi

Klinik çalışmalarda irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidten etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından ve daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olmaktadır. İrbesartan, CYP2C9 ile metabolize olan bir tıbbi ürün olan varfarin ile birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indüktörlerinin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Digoksinin farmakokinetiği irbesartan ile kombine uygulama sırasında değişmemiştir.

#### Hidroklorotiyazid etkileşmeleri için ilave 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. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### *Kolestiramin ve Kolestipol rezinleri*

Anyonik değişim rezinlerinin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

### *Kortikosteroidler, ACTH*

Elektrolit kaybı, özellikle de hipokalemi şiddetlenebilir.

### *Dijital glikozidleri*

Tiyazidlerle oluşan hipokalemi veya hipomagnezemi dijitaler tarafından oluşturulan kardiyak aritmilerin başlamasına yardımcı olur (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### *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 asid düzeyini artırabileceğinden, antigut ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfipirazon 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 ajanlar veya kalsiyum tutucu ilaçların kullanılması gerekirse (örneğin Vitamin D terapisi), serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

### *Diğer etkileşimler*

Beta blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler ile yükselebilir. Antikolinergik ajanlar (atropin, beperiden gibi), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin neden olduğu yan etkilerin riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosamid, 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)

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

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanında bulunur. Plasental perfüzyonda düşüşe, fetal elektrolit bozukluklarına ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara neden olabilirler. Maternal tiyazid tedavisi ile neonatal trombositopeni ya da fetal veya neonatal sarılık bildirilmiştir. Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir.

ARBESTA® PLUS gebelikte kontrendikedir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar). İkinci ve üçüncü trimesterde, renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etki gösteren ilaçlar, fetal veya neonatal renal yetmezliğe, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölüme neden olabilir. 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.

##### Laktasyon dönemi

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

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Farmakodinamik özelliklerine dayanarak ARBESTA® PLUS'in 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  $< 1/100$ ); 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).

Herbir aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

İrbesartan/Hidroklorotiyazid kombinasyonu :

Hipertansiyonu olan 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 :

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın :

Baş dönmesi

Yaygın olmayan :

Ortostatik baş dönmesi

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan :

Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan :

Kızarma

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın :

Bulantı/kusma

Yaygın olmayan :

Diyare

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

Yaygın olmayan :

Ekstremitelerde şişme

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın :

Anormal işeme

**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

Bu yan etkilere ilave olarak, İrbesartan/hidroklorotiyazid'in pazara çıkmasından bu yana aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir :



### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek :

Anjiyoödem, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok Seyrek :

Hiperkalemi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok Seyrek :

Baş ağrısı

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Çok Seyrek :

Çınlama

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

Çok Seyrek :

Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok Seyrek :

Dispepsi, tat değişikliği

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok Seyrek :

Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

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

Çok Seyrek :

Artralji, miyalji

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

Çok Seyrek :

Risk altındaki hastalarda görülen böbrek yetmezliğinin izole vakalarını da içeren böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### 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 ARBESTA® 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**

Seyrek:

Aplastik anemi, kemik iliği baskılanması, nötropeni/agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni

**Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek:

Depresyon, uyku bozuklukları

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş dönmesi, sersemlik

Seyrek:

Parestezi, huzursuzluk

**Göz hastalıkları**

Seyrek:

Geçici görme bozukluğu, ksantopsi

**Kardiyak hastalıklar**

Seyrek:

Kardiyak aritmi

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın:

Postural hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek:

Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:

diyare, konstipasyon, gastrik rahatsızlık

Yaygın olmayan:

Anoreksi, iştah kaybı

Seyrek:

Pankreatit,

Bilinmiyor:

Tükrük bezi iltihabı

**Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek:

Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

**Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan:

Fotosensitivite reaksiyonları, döküntü, ürtiker

Seyrek:

Anaflaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroz, nekrotizan anjit (vaskülit, kütanöz vaskülit), kütanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kütanöz lupus eritematozusun yeniden aktive olması

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

Seyrek:

Güçsüzlük, kas spazmı

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek:

İnterstisyel nefrit, renal fonksiyon bozukluğu

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

Seyrek:

Ateş

## **Laboratuvar bulguları**

Yaygın:

Elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hiponatremi dahil , Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), 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**

ARBESTA® 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 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 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 aritmiyi belirginleştirebilir.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Anjiyotensin-II-antagonistleri, kombinasyonlar

ATC kodu: C09D A04

Etki mekanizması

ARBESTA® PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiazid grubu diüretigi olan hidroklorotiyazid kombinasyonudur. Bu etkin maddenin kombinasyonu, kan basıncını tek başına irbesartan veya tek başına tiazidinden 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 bradikinini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan ADE inhibisyonu yapmadığından bradikinin yanıtını da etkilememektedir. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

Hidroklorotiyazid, bir tiazid türevi bir idrar söktürücü ajandır. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tahmini olarak, irbesartanın hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması, bu diüretiklere bağlı olarak gelişen potasyum kaybını renin-anjiotensin-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 aralığında, 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/diastolik 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 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, sistolik ve diastolik 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 basıncını 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-diastolik azalma ile kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlar. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri ile ölçüldüğünde, ARBESTA PLUS 150 mg/12.5 mg'ın tepe-vadi etkisi % 100 olarak bulunmuştur. Vizitler sırasında manşon ile yapılan tepe-vadi 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 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 ortalama 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. ARBESTA® PLUS ile özel 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 ARBESTA® 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 düşük doz hidroklorotiyazid (12.5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

ARBESTA® PLUS 'ın 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 pectoris olup, hastaların % 3.5 inde bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur konumdaki 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 konumdaki 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 172/113mmHg 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:

ARBESTA® PLUS'ın oral uygulamasını takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için % 60–80, hidroklorotiyazid için ise % 50-80'dir. ARBESTA® 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.

<sup>14</sup>C işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin % 80-85'i değişmemiş irbesartandır.

#### Eliminasyon:

İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuroniddir (yaklaşık % 6). *İn vitro* çalışmalar, irbesartanın esas olarak sitokrom P450 enzimi olan CYP2C9 tarafından okside edildiğini, izoenzim CYP3A4'ün ise ihmal edilebilir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. 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 ve anne sütünde bulunur.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İrbesartan, 10-600 mg doz aralığında doğrusal ve doza oranlı bir farmakokinetiğe sahiptir. 600 mg'ın üzerine çıktığında, 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-ömrününün 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 güvenilirlik 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 (anlamlı toksikolojik etkileşimler gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan jukstaglameruler 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 bağlı 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 inhibisyonun, renin üreten hücrelerin uyarılması ile blokajı) ve aynı zamanda anjiotensin 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 diğer bir anjiotensin II antagonisti tek başına verildiğinde fertilitate parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular hidroklorotiyazid ile kombine olarak verilen düşük dozdaki diğer anjiotensin 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 emniyet çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda > 250 mg/kg/gün ve resus maymunlarında > 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hemotokrit) düşüğe neden olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve resus maymunlarında çok yüksek dozlarda (> 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 > 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında > 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 dâhil, 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 ÖZELLİKLER**

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

Tablet Çekirdeği: Laktoz monohidrat, Mikrokristalize selüloz, Kroskarmeloz sodyum, Starch 1500, Silikon dioksit, Aerosil 200, Magnezyum stearat.

Film Kaplama: Hipromelloz, Polietilen glikol, Titanyum dioksit.

### **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. 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ:**

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.  
Eski Büyükdere Caddesi  
Dilaver Sokak No:4  
34418 Oto Sanayi- 4 Levent/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:**

-