

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBEVEA Plus 300/25 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	3 mg
Sodyum nişasta glikolat	20 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe renkli, oval şeklinde, her iki yüzü çentiksiz 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

REBEVEA PLUS, günde bir kez, yemeklerle veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir. Herbir 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 REBEVEA PLUS 150 mg/12.5 mg uygulanabilir.
- 300 mg irbesartan veya REBEVEA PLUS 150 mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, REBEVEA PLUS 300 mg/12.5 mg uygulanabilir.

- REBEVEA PLUS 300 mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınmayan hastalara, REBEVEA PLUS 300 mg/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir. Gerekirse REBEVEA PLUS başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir (Bkz. bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

REBEVEA 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, REBEVEA 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 \geq 30 ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği: REBEVEA PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda REBEVEA PLUS dozunun ayarlanması gerekmez (Bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde: REBEVEA PLUS'ın çocuklarda ve ergenlerde güvenlilriği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik 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: REBEVEA 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, REBEVEA PLUS tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

Renal arter stenoza - 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. REBEVEA PLUS kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, benzer bir etki beklenebilir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu: REBEVEA PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asit, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. İrbesartan/hidroklorotiyazid'in yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. REBEVEA PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon yetmezliği 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 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 irbesartan/hidroklorotiyazid ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiopati: Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiopatisi 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 REBEVEA 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, REBEVEA 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 REBEVEA 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 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: REBEVEA PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

Lityum: REBEVEA PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Anti-doping testi: REBEVEA PLUS'ın 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 dahil 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 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 uygunsuzsa, alternatif tedaviye başlanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)

Laktoz

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

REBEVEA PLUS film kaplı tablet içinde yardımcı madde olarak siyah demir oksit bulunur. Renklendirici olarak kullanılan bu madde alerjik reaksiyolara sebep olabilir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ajanlar

REBEVEA 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 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.

Lityum: Lityumla birlikte anjiotensin-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, REBEVEA PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Dolayısıyla lityum ve REBEVEA PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekliyse, 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) 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 arttırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin uygun şekilde gözlenmesi önerilmektedir (Bkz. bölüm 4.4).

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

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

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, anjiyotensin II antagonistlerinin ve NSAİ 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 etkileşimleri 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 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 yolla kullanılan ilaçlar ve insülinler): Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. bölüm 4.4).

Kolestiramin ve Kolestipol rezinleri: Anyonik deęişim rezinlerinin bulunduęu 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. 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. tübökürarin): 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 ajanlar veya kalsiyum tutucu ilaçların kullanılması gerekirse (örneğin Vitamin D terapisi), serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Diğer etkileşmeler: Beta blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler ile yüksek olabilir. 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 REBEVEA 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. REBEVEA PLUS gebelikte kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). 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 REBEVEA PLUS mümkün olan en kısa zamanda kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

REBEVEA 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 kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Farmakodinamik özelliklerine dayanarak REBEVEA 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:

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 :

Bağışıklık 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: Başdönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik başdönmesi

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 REBEVEA 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 baskılanması, nütropeni/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 bozukluğu, 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 bozuklukları ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

Böbrek ve idrar yolu 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

İrbesartan/hidroklorotiyazidin 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 aritmiiyi belirginleştirebilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik Grup : Anjiyotensin-II-antagonistleri, kombinasyonlar
ATC kodu : C09D A04

Etki mekanizması

İrbesartan/hidroklorotiyazid, bir anjiotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid grubu diüretiği olan hidroklorotiyazid 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 (AT₁ alt tipi) antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT₁ reseptörlerinin aracılık ettiği anjiotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiotensin-II (AT₁) 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 bradikininin inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (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 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 aralığında, kan basıncını doza-bağılı 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 basıncını izlemeleri 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 izlemeleri ile ölçüldüğünde, irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12.5 mg'ın tepe-vadi etkisi % 100 olarak bulunmuştur. Vizitler sırasında manşon 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 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. İrbesartan/hidroklorotiyazid 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 azaltığını göstermiştir.

Yaş ya da cinsiyet irbesartan/hidroklorotiyazide 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.

İrbesartan/hidroklorotiyazidin ağır 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 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:

İrbesartan/hidroklorotiyazidin oral uygulamasını takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için % 60-80, hidroklorotiyazid için ise % 50-80'dir. İrbesartan/hidroklorotiyazidin 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. ¹⁴C 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_{max} 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. ¹⁴C 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-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 (anlamlı toksikolojik etkileşimler gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan jukstaglameruler aparatı 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 bir çoğu irbesartanın farmakolojik etkisinden dolayı görülmektedir (anjiyotensin-II tarafından uyarılan renin salımı inhibisyonun, 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 fertilité 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.

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 ≥ 250 mg/kg/gün ve resus maymunlarında ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobün, hemotokrit) düşüşe 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 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karboksümetil selüloz kalsiyum
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Povidon
Sodyum nişasta glikolat Tip A

Talk
Magnezyum stearat
Opadry II Brown 32F86998*

*Opadry II Brown 32F86998; hipromelloz (HPMC 2910), laktoz monohidrat, titanyum dioksit (E 171), polietilen glikol (macrogol), kırmızı demir oksit (E172), siyah demir oksit (E172) ve sarı demir oksit (E172) içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 90 film tabletlik PVC/PE/PVDC/Alüminyum folyo blister

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

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul

Tel : (0 212) 444 72 92

Faks : (0 212) 445 27 60

8. RUHSAT NUMARASI

250/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 07.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ