

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARBESTA® PLUS 300 mg /25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kırmızı renkte, bir yüzü çentikli oval film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

- Tek başına hidroklorotiyazid veya 150 mg irbesartan ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalara ARBESTA® PLUS 150 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir.
- 300 mg irbesartan veya ARBESTA® PLUS 150 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir.
- ARBESTA® PLUS 300 mg/ 12,5 mg Film Kaplı Tablet ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınmayan hastalara, ARBESTA® PLUS 300 mg/25 mg Film Kaplı Tablet uygulanabilir. 300 mg irbesartan/ 25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz

önerilmemektedir.

Gerekirse ARBESTA® PLUS başka bir antihipertansif ilaç ile birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İntravasküler volüm eksikliği:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya diğer sülfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik
- Laktasyon
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml / dk)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi,
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- ARBESTA® PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.5 ve 5.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bağırsak anjiyoödem:

Anjiyotensin-II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödem

bildirilmiştir [irbesartan dahil] (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin-II reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemini teşhisi konulursa, ARBESTA® PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

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 ADE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. ARBESTA® PLUS kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, benzer bir etki beklenebilir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu: ARBESTA® PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asit, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. ARBESTA® PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. ARBESTA® PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon 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.

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

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

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

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

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati: Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, ARBESTA® PLUS kullanırken de aort veya mitral kapak daralması ya

da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm: Primer aldosteronizmi olan hastalarda, renin-anjiyotensin sistemini baskılayarak etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak cevap alınmaz. Bu nedenle, bu tip hastalarda ARBESTA® PLUS kullanımı önerilmemektedir.

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

Tiyazid diüretikleriyle tedavi sırasında kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselebilir; ancak ARBESTA® PLUS'ın içeriğinde bulunan 12,5 mg hidroklorotiyazid içeren formülasyonu ile bu etki ya hiç görülmez ya da minimum seviyede gözlenmiştir.

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

Elektrolit dengesizliği: Serum elektrolit düzeyleri, diüretik tedavisi alan bütün hastalarda olduğu gibi, ARBESTA® PLUS tedavisi sırasında da uygun aralıklarla periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) neden olabilir. Sıvı veya elektrolit dengesizliği belirtileri, ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı 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 aktif olarak diürez uygulanan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, özellikle böbrek bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus varlığında ARBESTA® PLUS'ın bileşiminde bulunan irbesartana bağlı hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumun uygun şekilde izlenmesi önerilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar veya potasyum içeren yapay tuz preparatlarının ARBESTA® PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Tiyazidlerin magnezyumun idrarla atılımını artırdığı gösterilmiştir, bu da hipomagnezemi

ile sonuçlanabilir.

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

Anti-doping testi: ARBESTA® PLUS bileşiminde bulunan hidroklorotiyazid anti-doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir.

Genel: Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da böbreklerin birinde veya her ikisinde renal arter stenozu dâhil altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya anjiyotensin- II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliği ile karşılaşılabilir (bkz. Bölüm 4.5). Herhangi bir antihipertansif ajanda olduğu gibi, iskemik kardiyopati ya da iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşmesi miyokard infarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.

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

Tiyazid diüretiklerinin kullanımının sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığını aktive ettiği ya da şiddetlendirdiği rapor edilmiştir.

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

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

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

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom

(BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK)] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

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

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

Akut Solunum Toksisitesi

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Aliskiren-içeren ilaçlar veya ADE inhibitörleri:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Lityum: Lityumla birlikte anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği rapor edilmiştir. Bu gibi etkiler irbesartan kullanımına bağlı olarak bu zamana kadar nadiren rapor edilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal atılımını azalttığından, ARBESTA® PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden lityum ve ARBESTA® PLUS'ın birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon

gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

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

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

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

Anjiyotensin-II antagonistleri ile NSAİİ ilaçların birlikte kullanılması, ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, olası bir akut böbrek yetmezliği ve özellikle daha önce renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, serum potasyumunun yükselmesi de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskinin artmasına neden olabilir. Kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su içmeli ve kombine kullanıma başlanmasını takiben ve daha sonra da periyodik olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

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

İrbesartanın etkileşimlerine dair ek bilgi: Klinik çalışmalarda irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidden etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından ve daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olur. İrbesartan, CYP2C9 ile metabolize edilen bir ilaç olan varfarin ile birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indükleyicilerin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. İrbesartanın digoksin ile birlikte kullanımı, digoksinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

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

Alkol: Ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

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

Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri: Anyonik değişim reçinelerinin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur. ARBESTA® PLUS bu ilaçlardan en az bir saat önce veya dört saat sonra alınmalıdır.

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

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

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar: Nonsteroid antienflamatuar 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. tüboküarin): 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 sulfonpirazon 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 (örneğin Vitamin D tedavisi), serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

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

Diğer 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 (siklofosfamid, metotraksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

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

Gebelik dönemi

ARBESTA® PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fetal ve neonatal böbrek yetmezliğine, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölümlere sebep olabilir.

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanına geçerler. Plasental perfüzyonda azalmaya, fetüste elektrolit dengesizliğine ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara yol açabilirler. Maternal tiyazid tedavisi ile neonatal trombositopeni ya da fetal veya neonatal sarılık olguları bildirilmiştir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir.

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

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

Uzun dönemli ARBESTA® PLUS tedavisi sırasında gebelik tanısı konulur ise, tedavi en kısa sürede kesilmeli, eğer tedavi (yanlışlıkla) uzun süre devam ettirilirse kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

İrbesartanın, ebeveynlerde ilk toksisite belirtisinin indüklendiği doz seviyesine kadar, maruz bırakılan sıçanlarda ve yavrularında fertilite üzerine etkisi yoktur. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklerine dayanarak ARBESTA® PLUS'ın araç ve makine kullanma

yeteneğini etkilemesi olası değildir. Araç veya makine kullanımı söz konusu olduğunda, hipertansiyon tedavisi sırasında ara sıra baş dönmesi veya bitkinlik oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); 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, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan /hidroklorotiyazid ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir. Tedavinin bırakılmasını gerektiren klinik ya da laboratuvar ortamına çıkan yan etkilerin sıklığı, irbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo ile tedavi edilen hasta grubuna göre daha azdır. Advers olay insidansı, önerilen doz sınırları içinde, doza, ırka, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermemiştir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda çeşitli dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid (aralık: 37.5 mg/6.25 mg ila 300 mg/25 mg) alan 898 hipertansif hasta arasında, hastaların %29.5'i advers reaksiyonlar bildirmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi (%5.6), yorgunluk (%4.9), mide bulantısı/kusma (%1.8) ve anormal idrara çıkma (%1.4) olmuştur. Ayrıca testlerde kan üre azotu (BUN) (%2.3), kreatin kinaz (%1.7) ve kreatinin (%1.1) artışları da yaygın olarak gözlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, kızartı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı/kusma

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Dispepsi, disguzi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık

Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Bacaklarda şişme

Bilinmiyor: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Anormal işeme

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Cinsel fonksiyon bozukluğu, libido değişiklikleri

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

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

Yaygın: Kan üre azotu, kreatinin ve kreatinin kinaz seviyelerinde artış Yaygın olmayan: Serum potasyum ve sodyum seviyelerinde düşme

Etkin bileşenlere ait ek bilgi:

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

İrbesartan:**Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Bağırsak anjiyoödem

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Hidroklorotiyazid:

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

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Geçici görme bulanıklığı, ksantopsi, akut miyopi, sekonder açı kapanması glokomu, koroidal efüzyon

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: anafilaktik 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, böbrek fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

Seçilen yan etkilerin tanımı

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

Araştırmalar

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ARBESTA® PLUS’ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Tavsiye edilen önlemler arasında kusmanın indüklenmesi ve/veya gastrik lavaj yer alır. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum 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 diüreze bağlı dehidratasyon ile bağlantılıdır. Doz aşımının en çok görülen belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi, belirli antiaritmik ilaçların veya dijital glikozidlerin kombine kullanımı ile ortaya çıkan belirgin kardiyak aritmiyi belirginleştirebilir ve/veya kas spazmıyla sonuçlanabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin-II-antagonistleri, kombinasyonlar

ATC kodu: C09DA04

Etki mekanizması

ARBESTA® PLUS, bir anjiotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid 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, güçlü oral olarak aktif, bir selektif 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 olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). İrbesartan, anjiotensin-II oluşturan ve bradikininin inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan ADE inhibisyonu yapmadığından bradikininin yanıtını da etkilememektedir. 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-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 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-düzeltilimli çalışmalarda) vadi diyastolik kan basıncında 6,1 mmHg'a düşürdüğü (dozlamdan 24 saat sonra) görülmüştür. Genel plasebo-çıkarmımlı çalışmada, 300 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13,6/11,5 mmHg'a kadar (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) düşüş sağlamıştır.

Sınırlı sayıdaki klinik veri (22 hastanın 7'si) 300 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan hastaların 300/25 mg titrasyonuna cevap verebildiğini göstermiştir. Bu hastalarda hem sistolik hem de 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, vadi sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12,9/6,9 mmHg'a kadar düşüş (dozlamdan 24 saat sonra) sağlamıştır. Doruk etkileri 3– 6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncını izlemleri değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, plasebo çıkarmımlı çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik

ve diastolik azalma ile kan basınçlarında 15,8/10,0 mmHg'a düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde, ARBESTA® PLUS 150 mg/12,5 mg'ın dip-tepe noktası etkisi % 100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan dip-tepe noktası etkisi değerlendirmesi, ARBESTA® PLUS 150/12,5 mg ve ARBESTA® PLUS 300/12,5 mg için sırasıyla % 68 ve % 76 olarak olmuştur.

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

Plasebo-çıkarmalı bir çalışmada, 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 ortalaması (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) sağlandı.

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 daha az cevap verirler. İrbesartan düşük doz hidroklorotiyazid (12,5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ARBESTA® PLUS 'ın ciddi hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı \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 mmHg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran % 33,2 olmuştur ($p = 0,0005$). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik

KB /Diyastolik KB düşüşleri 30,8/24 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21,1/19,3 mmHg seviyesinde bulunmuştur. ($p < 0,0001$).

Kombinasyonla tedavi edilen hastalarda bildirilen advers etkilerin tipleri ve sıklıkları, monoterapi alan hastalarla benzerlik göstermiştir. 8 haftalık tedavi dönemi boyunca hiçbir tedavi grubunda senkop (baygınlık) olgusu bildirilmemiştir. Kombinasyonla tedavi edilen ve monoterapi alan gruplarda rapor edilen advers etkiler sırasıyla % 0,6 ve % 0 oranında hipotansiyon, % 2,8 ve % 3,1 oranında baş dönmesidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin-II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar sonlanımlar veya mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri, diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin-II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8-629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme

örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin 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, 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'un 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 Cmax 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 bozukluğu 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 farmakokinetiği 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 güvenlik verileri

İrbesartan/hidroklorotiyazid:

Oral uygulamadan sonra irbesartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi sıçanlarda ve makaklarda 6 aya kadar süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlardaki terapötik kullanım açısından anlamlı herhangi bir toksikolojik veriye rastlanmamıştır. 10/10 mg/kg/gün ve 90/90 mg/kg/gün dozlarında irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan sıçan ve makaklarda gözlenmiş olan ve aşağıda belirtilen değişiklikler iki ilaçtan birisiyle tek başına gözlenmiştir ve/veya kan basıncındaki düşmeyle ikincil olarak ortaya çıkmıştır (anlamlı toksikolojik etkileşimler gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direkt etkileşiminin sonucu olan jukstaglameruler aparat'ında hiperplazi/hipertrofi ile karakterize böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif düşüş (eritrosit, hemoglobulin, hematokrit)
- Günde 10/10 mg/kg/gün irbesartan/hidroklorotiyazid, 90 mg/kg/gün irbesartan, 90 mg/kg/gün hidroklorotiyazid ve 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 anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile de ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların insanlarda

irbesartan/hidroklorotiyazidin terapötik dozlarının kullanımıyla ilgili olduğu gösterilmemiştir.

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.

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid 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) düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep 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.

Mutajenik, klastojenik ya da karsinojenite etkileri gösteren veri bulunmamaktadır.

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

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslerinde doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, 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

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Nişasta

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Polietilen glikol

Titanyum dioksit

Talk

Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.

Kağıthane/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

231/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: