

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİRBES PLUS 300/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	52.0 mg
Kroskarmeloz sodyum	12.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisi.

Bu kombinasyon, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid uygulamasıyla kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınamaması durumunda kullanılır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde

HİRBES PLUS, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınamadığı hastalarda günde bir kez, yemeklerle ve yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Etkin bileşenlerle (irbesartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu yapılması önerilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

- Tek başına hidroklorotiyazid veya 150 mg irbesartan ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda HİRBES PLUS 150/12.5 mg uygulanabilir.
- 300 mg irbesartan veya HİRBES PLUS 150/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda, HİRBES PLUS 300/12.5 mg uygulanabilir.
- HİRBES PLUS 300/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalara, HİRBES PLUS 300/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir. Gerekirse tedaviye bir başka antihipertansif ajan ilave edilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Hidroklorotiyazid içermesi nedeniyle, HİRBES PLUS'ın ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda kıvrım diüretikleri, tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi $\geq$ 30 ml/dk. olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

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

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.**Intravasküler volüm eksikliği:** HİRBES PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)
- Etkin maddeye, bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine, diğer A-II reseptör antagonistlerine veya diğer sulfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılık. HİRBES PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60$ ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Hidroklorotiyazid ile ilgili kontrendikasyonlar :

- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml / dak.)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- Anüri

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu: HİRBES PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asit, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. HİRBES PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. HİRBES PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Yine de hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dk fakat < 60 ml/dk) bu sabit doz kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır. SLE (Sistemik lupus eritematoz) aktivasyonuna neden olabilir.

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

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik 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 HİRBES PLUS kullanımı önerilmemektedir.

Metabolik ve endokrin etkiler: Tiyazid kullanımı glukoz toleransını bozabilir. Şeker hastalarında 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) sebep olabilir. Sıvı ve elektrolit dengesizliği belirtileri, ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi gelişme ihtimali olmasına rağmen, irbesartanla kombine kullanımı diüretiklere 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, HİRBES 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 HİRBES 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, bazen serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, sessiz bir hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Tiyazid tedavisi paratiroid fonksiyon testlerinden önce kesilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Akut miyopi ve sekonder akut dar açılı glokom: Sulfonamid veya sulfonamid türevi ilaçlar, geçici miyopiye ve akut dar açılı glokoma yol açan bir idiyosenkratik reaksiyona sebep olabilirler. Hidroklorotiyazid bir sulfonamid olmakla beraber, hidroklorotiyazid ile birlikte şimdiye kadar sadece akut dar açılı 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 dar açılı glokom 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. Dar açılı glokom gelişimine yönelik risk faktörleri, sulfonamid veya penisilin alerjisini bulunduran bir tıbbi geçmişi içerebilir.

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, HİRBES 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

HİRBES PLUS'ın antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. İrbesartan ve hidroklorotiyazid (300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid dozuna kadar), kalsiyum kanal blokerleri ve beta-adrenerjik blokerler dahil diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretik tedavi sıvı kaybına neden olabilir ve sıvı kaybı düzeltilmeden tiyazid diüretikleriyle birlikte veya tek başına irbesartan tedavisine başlamak hipotansiyon riskine sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Furosemid ve diğer loop diüretikleri ile birlikte kullanım hidroklorotiyazidin etkisini artırabilir.

Aliskiren içeren ilaçlar: HİRBES PLUS'ın diabetes mellitusu veya orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dak/1.73 m²) aliskiren-içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve diğer hastalarda da önerilmemektedir.

Lityum: Lityumla birlikte anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Bu zamana kadar irbesartan ile nadir olarak benzer etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler, lityumun renal atılımını azalttığından, HİRBES PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve HİRBES PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekirse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Potasyumu etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılır. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum gibi) artırabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen deneyim, irbesartanın potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum düzeyini yükselten diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum) birlikte kullanılması durumunda, serum potasyumunu artırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin uygun şekilde gözlenmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, anjiyotensin II antagonistlerinin ve 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.

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

Hidroklorotiyazid etkileşimleri için ilave bilgi: Aşağıdaki ilaçlar, birlikte kullanıldıklarında tiyazid diüretikleriyle etkileşime girebilirler:

Alkol: Ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral antidiyabetikler ve insülinler): Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kolestiramin ve Kolestipol rezinleri: Anyonik değişim rezinlerinin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

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

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

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

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

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

Antigut ilaçları: Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırabileceğinden, antigut ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sülfınpirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid diüretikleriyle birlikte kullanılması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyon insidansını artırabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleri, atılımın azalmasına bağlı olarak serum kalsiyum düzeyini yükseltebilir. Kalsiyum takviye edici ajanların veya kalsiyum tutucu ilaçların kullanılması gerekirse (örn. Vitamin D terapisi), serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli, kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

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 blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler ile yükselebilir. Antikolinergik ajanlar (atropin, beperiden), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin neden olduğu yan etkilerin riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosfamid, metotreksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Klinik çalışma verileri, renin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anyijotensin 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).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanına geçerler. Plasenta perfüzyonunda düşüşe, fetusta elektrolit dengesizliğine ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara yol açabilirler. Maternal tiyazid tedavisinde neonatal trombositopeni ya da fetal veya neonatal sarılık olguları bildirilmiştir. Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

HİRBES PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etki gösteren ilaçlar, fetal veya neonatal renal yetmezliğe, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölüme neden olabilir.

Uzun dönemli HİRBES 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.

Laktasyon dönemi

HİRBES 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

Parantral toksisitenin ilk görüldüğü dozlara kadar irbesartan tedavisi alan sıçanlarda ve yavrularında fertiliteleri üzerinde etkisi olmamıştır (bakınız Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu:

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan/hidroklorotiyazid ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir. Tedavinin bırakılmasını gerektiren klinik ya da laboratuarda ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı, irbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo ile tedavi edilen hasta grubuna göre daha azdır. Advers olay insidansı, önerilen doz sınırları içinde, doza, ırka, yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermemiştir.

Plasebo-kontrollü çalışmalarda irbesartan/hidroklorotiyazid ile değişik dozlarda (37.5mg/6.25mg - 300/25mg irbesartan/hidroklorotiyazid) tedavi edilen 898 hipertansif hastada aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Yüzde kızarma

Solunumsal, göğüs torasik bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı/kusma, epigastrik ağrı

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Dispepsi, tat değişikliği

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık

Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

Kas-iskelet, bağ doku bozuklukları ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Bacaklarda 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: Cinsel fonksiyon bozukluğu, 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

Etkin bileşenlere için ilave bilgi:

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

İrbesartan:

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Hidroklorotiyazid:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

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

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Geçici görme bulanıklığı, ksantopsi, akut miyopi, sekonder akut dar açılı glokom

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

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

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, kızamıklık, ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, renal fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Ateş

Laboratuvar bulguları

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

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

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

HİRBES PLUS’ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilmektedir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla

takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

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

Hidroklorotiyazid doz aşımı 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 kas spazmına neden olabilir ve/veya dijital glikozidlerin veya belirli antiaritmik ilaçların kombine kullanımı ile ortaya çıkan kardiyak aritmiyi belirginleştirebilir ve/veya kas spazmıyla sonuçlanabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin-II antagonisti kombinasyon

ATC kodu: C09D A04

Etki mekanizması

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

İrbesartan, oral olarak aktif, güçlü ve selektif bir anjiotensin-II reseptör (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. 4.4 ve 4.5). 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 diüretigidir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırır.

Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tahmini olarak, irbesartanın hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması, bu diüretiklere bağlı olarak gelişen potasyum kaybını renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke etme yoluyla geri çevirmeyi amaçlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, doruk etkisi yaklaşık 4 saat içinde elde edilir ve bu etki yaklaşık 6-12 saat sürer.

Hidroklorotiyazid ve irbesartan kombinasyonu, terapötik doz aralıklarından kan basıncını doza-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 vadi 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 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, vadi sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12.9/6.9 mmHg'a kadar düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlamıştır. Doruk etkiler 3-6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, plasebo-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 15.8/10.0 mm Hg'a kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5 mg'ın tepe-vadi etkisi %100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5mg ve irbesartan/hidroklorotiyazid 300/12.5 mg için sırasıyla %68 ve %76 idi.

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-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle uygun bir biçimde kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile 11.1/7.2 mmHg'lık sistolik/diyastolik kan basıncı ortalaması sağlandı.

Hidroklorotiyazidle kombine edilen irbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi ilk dozdan sonra görünür hale gelir ve 1-2 hafta içinde belirginleşir; maksimum değerine 6-8 haftada ulaşır. Uzun-sürelili izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. HİRBES PLUS ile özel olarak bir çalışma yapılmamakla beraber, irbesartan ya da hidroklorotiyazid ile "rebound hipertansiyon" gözlenmemiştir.

İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi incelenmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalar hidroklorotiyazid ile uzun süreli tedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığını göstermiştir.

Yaş ya da cinsiyet HİRBES PLUS'a verilen cevabı etkilememektedir. Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, zenci hipertansif hastaların irbesartan monoterapisine verdiği yanıt dikkate değer ölçüde daha düşük olmaktadır. İrbesartan düşükdoz hidroklorotiyazid (12.5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

İrbesartan/hidroklorotiyazid'in ağır hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı $\geq$ 110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliği çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 697 hasta, irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12.5 mg alacak veya 150 mg irbesartan alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bir hafta sonra sistematik biçimde zorunlu titrasyon yapılarak (düşük

doza verilen yanıt değerlendirilmeden önce) hastaların irbesartan/hidroklorotiyazid 300 mg/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların % 58'i erkektir. Hastaların ortalama yaşı 52,5'tur. %13'ü 65 yaş ve üstünde, sadece 2'si 75 yaş ve üstündedir. Hastaların %12'si diyabetli, %34'ü hiperlipidemilidir. En sık görülen kardiyovasküler bozukluk stabil anjina pectoris olup, hastaların %3.5'inde bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı kontrol altına alınan (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı < 90 mmHg) hasta oranını kıyaslamaktır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların yüzde kırk yedisinde (%47.2) oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı < 90 mm Hg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran %33.2 olmuştur (p=0.0005). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB/Diyastolik KB düşüşleri 30.8/24.0 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21.1/19.3 mmHg seviyesinde bulunmuştur (p<0.0001).

Kombinasyonla tedavi edilen hastalarda bildirilen advers etkilerin tipleri ve sıklıkları, monoterapi alan hastalarla benzerlik göstermiştir. 8 haftalık tedavi dönemi boyunca hiçbir tedavi grubunda senkop (baygınlık) olgusu bildirilmemiştir. Kombinasyonla tedavi edilen ve monoterapi alan gruplarda rapor edilen advers etkiler sırasıyla %0.6 ve %0 oranında hipotansiyon, %2.8 ve %3.1 oranında baş dönmesidir.

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 blokerleriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate 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 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

Emilim

HİRBES PLUS'ın oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. HİRBES PLUS'ın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez. Oral yoldan uygulamayı takiben doruk plazma konsantrasyonuna irbesartanda 1.5-2 saat içinde, hidroklorotiyazidde ise 1-2.5 saatte ulaşılır.

Dağılım

İrbesartan plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır; kanın selüler bileşenlerine bağlanma oranı ise ihmal edilebilir düzeydedir. 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 edilir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuronittir (yaklaşık %6). Sitokrom P450 izoenzimleri ile yapılan *in vitro* oksidasyon çalışmalarında, irbesartanın esas olarak CYP2C9 tarafından okside edildiği; CYP3A4 ile metabolizasyonunun önemsiz olduğu kaydedilmiştir. 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 tek doz alındığında plazmada sınırlı bir biçimde birikir (<%20). Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Yaşlı kişilerde (≥65 yaş) irbesartanın EAA ve C_{max} değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) bir şekilde daha yüksektir. Ancak, terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Bildirilen çalışma raporlarına göre, hidroklorotiyazidin istatistiksel ortalama plazma yarı-ömrü 5-15 saat arasında değişir.

İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla atılır. 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, kan-beyin bariyerinden geçmez, anne sütünde bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Kreatinin klerensi 20 ml/dak'nın altında olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarı-ömrünün 21 saate çıktığı bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetiği hafif ya da orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda anlamlı derecede değişmez. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İrbesartan/hidroklorotiyazid:

Oral uygulamadan sonra irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi sıçanlarda ve makaklarda 6 aydan fazla süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlarda terapötik kullanım açısından anlamlı herhangi bir toksikolojik veriye rastlanmamıştır. Günde 10/10 ve 90/90 mg/kg dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan sıçan ve makaklarda gözlenmiş olan ve aşağıda belirtilen değişiklikler iki ilaçtan birisiyle tek başına da gözlenmiştir ve/veya bunlar kan basıncındaki düşmeye ikincil olarak ortaya çıkmıştır (anlamlı toksik etkileşim gözlenmemiştir):

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direkt etkileşiminin sonucu olan juxtaglomeruler aparatta hiperplazi/hipertrofi ile karakterize böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif azalma (eritrosit, hemoglobin, hematokrit)
- Günde 10/10 mg/kg irbesartan/hidroklorotiyazid, 90 mg/kg hidroklorotiyazid ve 90 mg/kg irbesartan kullanılan 6 aylık toksisite çalışmasında bazı sıçanlarda gastrik mukozada fokal nekrozlar, ülserler ve mide renginde bozulma gözlenmiştir. Bu lezyonlar makaklarda 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 inhibisyonunun, 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 kombinasyonunun teratojenik etkisi yoktur. Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların doğurganlığı üzerine yan etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilité üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun mutajenik ya da klastojenik etkilere yol açtığına dair veri bulunmamaktadır. İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

İrbesartan:

Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenlilik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥ 250 mg/kg/gün ve makaklarda ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan ilacın hipotansif etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında makaklarda ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

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

Mutajen, klastojen ya da karsinojen etkileri gösteren herhangi bir 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, ölüm dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Hidroklorotiyazid:

Bazı deneysel modellerde genotoksik ya da karsinojenik etki kanıtları bulunmakla birlikte, hidroklorotiyazidle edinilen yoğun insan deneyimleri neoplazmaların artışına dair herhangi bir kanıt göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Prejelatinize nişasta

Poloxamer 188

Magnezyum stearat

Opadry Pembe 03A34089*

*Hipromelloz 6cP, titanyum dioksit, mikrokristalin selüloz, saf stearik asit, kırmızı demir oksit ve siyah demiroksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü:

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 90 adet olarak PVC/PE/PVDC/Alu blisterlerde, bir adet kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

239/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-