

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRDAPİN PLUS 300/5/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İrbesartan	300 mg
Amlodipin Besilat	6,945 mg (5 mg Amlodipin'e eşdeğer)
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Cellactose 80 (laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) ve selüloz karışımı)	44,555 mg
Kroskarmelloz Sodyum (Ac-di-sol)	20,0 mg
Opadry KB Low viscosity White 310A180023	14,70 mg
Opadry KB Low viscosity Red 310A150004	0,30 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık pembe renkli, oval, bombeli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Bu sabit doz kombinasyonu, tek başına irbesartan, amlodipin veya irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu 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/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde

İRDAPİN PLUS, tek başına irbesartan, amlodipin veya irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Tek başına irbesartan, amlodipin veya irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda İRDAPİN PLUS 150/5/12,5 mg film kaplı tablet tedavisine başlanabilir.

İRDAPİN PLUS 150/5/12,5 mg film kaplı tablet ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda doz kademeli olarak günde bir kez İRDAPİN PLUS 150/10/12,5 mg film kaplı tablet,

İRDAPİN PLUS 300/5/12,5 mg film kaplı tablet ve İRDAPİN PLUS 300/10/12,5 mg film kaplı tablete arttırılabilir.

İRDAPİN PLUS 300/10/12,5 mg film kaplı tabletten daha yüksek günlük doz önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

İRDAPİN PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda kombinasyonun en düşük dozu ile başlanır.

Böbrek yetmezliği:

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

Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik açısından değerlendirilmediği için İRDAPİN PLUS'ın çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımını dikkatle yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere (irbesartan, amlodipin ve hidroklorotiyazid), formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine, sülfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevidir) veya dihidropiridinlere (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür) karşı aşırı duyarlılık,
- Gebelik
- Laktasyon
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL / dk)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- Anüri
- İrbesartan ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

- Kararsız angina (Prinzmetal anginası hariç)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İrbesartan/hidroklorotiyazid

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, İRDAPİN PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

Hipotansiyon-volüm eksikliği olan hastalar

İRDAPİN 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, İRDAPİN 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 (AIIRA) kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. Bu durum İrbesartan-hidroklorotiyazid kombinasyonu ile belgelenmemiş olmakla birlikte, benzer bir etkinin ortaya çıkması beklenmektedir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu

İRDAPİN PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asit, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılmasına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. İRDAPİN 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 bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte

kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon yetmezliği ya da ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda, sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler bile karaciğer komasına neden olabileceğinden ve bu hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzayabileceği için İRDAPİN PLUS dozaj aralığının en altından başlatılmalı ve hem tedavinin başlangıcında hem de doz artışında çok dikkatli olunmalıdır. İRDAPİN PLUS dikkatli kullanılmalıdır.

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm

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

Hipertansif kriz

Etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır.

Metabolik ve endokrin etkiler

İRDAPİN PLUS içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid kullanımı glukoz toleransını bozabilir. Tip 2 Diyabetli hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. İrbesartan özellikle diyabetli hastalarda hipoglisemiyi indükleyebilir. Latent diabetes mellitus, İRDAPİN PLUS kullanımı sırasında belirgin hale gelebilir. İnsülin veya antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalarda uygun kan glukoz takibi düşünülmelidir; gerektiğinde insülin veya antidiyabetiklerin doz ayarlaması yapılabilir (bkz. bölüm 4.5).

Tiyazid diüretikler kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma ile ilişkili olabilir. Ancak İRDAPİN PLUS'taki 12,5 mg dozda bu etkiler minimaldir veya hiç gözlenmez.

İRDAPİN PLUS 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.

İRDAPİN PLUS'ın içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) neden olabilir. Sıvı veya elektrolit dengesizliği belirtileri, ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı veya kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi gelişme ihtimali olmasına rağmen, irbesartanla kombine kullanımı diüretiklere bağlı hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski, karaciğer sirozu olan hastalar, geçmişinde diürez riski olan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, İRDAPİN 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 İRDAPİN PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

İRDAPİN PLUS'ın içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid idrar yoluyla kalsiyum atılımını azaltarak, bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğı olmadan da serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, sessiz bir hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. İRDAPİN PLUS paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidir.

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

Bağırsak anjiyoödemi:

Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [İRDAPİN PLUS dahil] (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, İRDAPİN PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzeline kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

İntravasküler volüm eksikliği

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

Lityum

İRDAPİN PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Anti-doping testi

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

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Pediyatrik kullanım:

Etkililiğı ve güvenliliğı saptanmamıştır.

Genel

Damar tonusu ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağılı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliğı ya da renal arter stenoza dahil böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya AIIRA'nın kullanılması durumunda akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetersizliğı ile karşılaşılabilir (bkz. Bölüm 4.5). Herhangi bir antihipertansif ajanla olduğu gibi, iskemik kardiyopati ya da iskemik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı derecede düşmesi miyokard infarktüsü ya da inme ile sonuçlanabilir.

Alerji ya da bronşiyal astım hikayesi olan veya olmayan hastalarda İRDAPİN PLUS içeriğinde bulunan hidroklorotiyazidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilir. Fakat daha çok böyle 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 İRDAPİN PLUS'ın yeniden uygulanması gerekiyorsa, güneş ışığına veya suni UVA'ya maruz kalan alanların korunması önerilir.

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 ve skuamöz hücreli karsinom] 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).

Gebelik

İRDAPİN PLUS gebelikte kontrendikedir. AIIRA (Anjiyotensin II reseptör antagonisti) 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).

Koroidal efüzyon, Akut miyopi ve sekonder akut dar açılı glokom

Sulfonamid veya sulfonamid türevi ilaçlar, görme alanı kusuru, geçici miyopi ve akut dar açılı glokom ile birlikte koroidal efüzyonla sonuçlanan 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, sulfonamide veya penisiline alerji öyküsünü içerebilir.

Amlodipin

Hipertansif krizde amlodipinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından

sonra nadir de olsa akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (bkz.Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzar ve EAA değerleri daha yüksektir; doz önerileri belirlenmemiştir. Bu nedenle, amlodipin dozaj aralığının alt ucunda başlatılmalı ve hem ilk tedavide hem de doz artırılırken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli izleme gerekebilir.

Miyokard enfarktüsü sırasında veya miyokard enfarktüsünden sonraki bir ay içinde tek başına amlodipinin kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

Bu hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle korele değildir.

Amlodipin diyaliz edilemez.

Miyokard enfarktüsü sırasında veya miyokard enfarktüsünden sonraki bir ay içinde tek başına amlodipinin kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Laktoz

Her bir film kaplı tablet 18,81 mg cellactose 80 (33,41 mg laktoz monohidrat) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu ilaç her bir film kaplı tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İrbesartan/amlodipin/hidroklorotiyazid

Diğer antihipertansif ajanlar

İrbesartan/hidroklorotiyazid/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. İrbesartan ve hidroklorotiyazid (300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid dozlarına kadar), kalsiyum kanal blokerleri ve beta-adrenerjik blokerler dahil olmak üzere diğer antihipertansif ajanlarla güvenle uygulanmıştır. Daha önce yüksek dozlu diüretiklerle tedavi uygulanmış olması, irbesartan ile tedaviye

başlandığında volüm eksikliğine ve hipotansiyon riskine yol açabilir. Bu durum, hacim kaybı önceden düzeltilmediği sürece ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Aliskiren içeren ürünler veya ADE inhibitörleri ile kullanım:

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 ADE 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, İRDAPİN PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Dolayısıyla lityum ve İRDAPİN PLUS kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Potasyumu etkileyen ilaçlar

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

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar

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

Nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlar

AIIRA, NSAİ ilaçlar (seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>3 g/gün) ve seçici olmayan NSAİ ilaçlar gibi) ile beraber kullanıldığında antihipertansif etkide azalma görülebilir.

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, AIIRA ve NSAİ ilaçların eşzamanlı kullanımı, olası akut renal yetmezlik dahil renal fonksiyonun kötüleşmesine ve özellikle önceden renal fonksiyon bozukluğu 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.

Repaglinid:

İrbesartan, OATP1B1'i inhibe etme potansiyeline sahiptir. Bir klinik çalışmada, irbesartan repaglinidten 1 saat önce uygulandığında, repaglinidin (OATP1B1 substratı) C_{maks} 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).

İrbesartan etkileşimleri için ilave bilgi

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

Hidroklorotiyazid etkileşimleri için ilave bilgi

Aşağıdaki ilaçlar, birlikte kullanıldıklarında tiyazid diüretikleriyle etkileşime girebilirler:

Alkol:

Ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral yolla kullanılan ilaçlar ve insülinler):

Antidiyabetik ilaç dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kolestiramin ve Kolestipol rezinleri:

Anyonik değişim rezinlerinin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

İRDAPİN PLUS bu ilaçlardan en az bir saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır.

Kortikosteroidler, ACTH:

Elektrolit kaybı, özellikle de hipokalemi şiddetlenebilir.

Dijitalis glikozidleri:

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

Nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlar:

NSAİ 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 hidroklorotiyazid ile güçlenebilir.

Antigut ilaçları:

Hidroklorotiyazid serum ürik asid düzeyini artırabileceğinden, antigut ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazon dozunun artırılması gerekebilir. Tiyazid diüretikleriyle birlikte kullanılması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyon insidansını artırabilir.

Kalsiyum tuzları:

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

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. Antikolinerjik ajanlar (atropin, biperiden 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, metotreksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Amlodipin

İnsan plazması ile yapılan çalışmalardan elde edilen *in vitro* veriler, amlodipinin digoksin, fenitoin, varfarin veya indometasinin protein bağlanması üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin amlodipin üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, indinavir, nelfinavir, nevirapine, nefazodon gibi proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisinveya klaritromisin, rifampisin, telitromisin, rifabutin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn, rifampisin, sarı kantaron, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Greyfurt suyu:

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir. Bu etkileşim, diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ile gözlenmiştir ve bir sınıf etkisini temsil etmektedir.

Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile malign hipertermi yatkınlığı olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Takrolimus:

Farmakokinetik mekaniği tam olarak bilinmese de takrolimus ve amlodipin eş zamanlı kullanıldığında takrolimusun kan seviyesinde artma riski vardır. Takrolimusun toksisitesinden korunmak için, takrolimus ile tedavi gören hastalarda amlodipin kullanılması durumunda, takrolimusun kandaki seviyesi izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda takrolimus için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi:

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin:

Siklosporin ve amlodipin arasında, siklosporinin konsantrasyonunda kararsız artışlar (ortalama %0 - %40) gözlenen renal transplant hastaları haricinde, sağlıklı gönüllüler veya başka bir popülasyonda ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Amlodipin kullanan renal transplant hastalarında siklosporin seviyesinin izlenmesine dikkat edilmeli ve eğer gerekli ise siklosporinin dozu düşürülmelidir.

Simvastatin:

Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

Simetidin:

Amlodipinin simetidin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Sildenafil:

Amlodipin ve sildenafil kombinasyon halinde kullanıldığında, her ajan bağımsız olarak kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

Özel Çalışmalar: Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Atorvastatin:

10 mg'lık çoklu amlodipin dozlarının 80 mg atorvastatin ile birlikte uygulanması, atorvastatin'in kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin:

Amlodipinin digoksin ile birlikte uygulanması, normal gönüllülerde serum digoksin düzeylerini veya digoksin renal klirensini değiştirmemiştir.

Varfarin:

Sağlıklı erkek gönüllülerde, amlodipinin birlikte uygulanması, varfarinin protrombin yanıt süresi üzerindeki etkisini önemli ölçüde değiştirmez. Amlodipinin varfarin ile birlikte uygulanması, varfarin protrombin yanıt süresini değiştirmemiştir.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

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).

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

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır. Aksi takdirde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

İRDAPİN PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İkinci ve üçüncü trimesterde, renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etki gösteren ilaçlar, fetal veya neonatal renal yetmezliğe, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölüme neden olabilir. Gebelik teşhis edildiği zaman İRDAPİN PLUS hemen kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

AIIRA tedavisi almış olan annelerin bebekleri hipotansiyon riski açısından yakından

gözlenmelidir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid ile gebelik sırasında, özellikle birinci trimesterde, sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fetoplasental perfüzyonu bozabilir ve fetüs ile yenidoğanda sarılık, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi etkiler oluşturabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalığın seyrine olumlu bir etkisi olmaksızın plazma hacminde azalma ve plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu veya preeklampsi tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde, yalnızca başka bir tedavi seçeneğinin bulunmadığı nadir durumlarda kullanılmalıdır.

Planlanan bir gebelik öncesinde uygun bir alternatif tedaviye geçiş yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İRDAPİN PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir. İrbesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İrbesartan emziren sıçanlarda süte geçer. Tiyazidler anne sütüne geçerek laktasyonu baskılayabilir. Yoğun diürece sebep olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler.

Hidroklorotiyazid küçük miktarlarda anne sütüne geçer. Yüksek dozlarda yoğun diürez oluşturan tiyazidler süt üretimini inhibe edebilir.

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetuslarında doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların fertilitesi üzerine yan etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilité üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında diğer bir AIIRA tek başına verildiğinde fertilité parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular hidroklorotiyazid ile kombine olarak verilen düşük dozdaki diğer AIIRA ile de gözlenmiştir.

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. İRDAPİN PLUS'ın fertilitéye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

İrbesartan/amlodipin/hidroklorotiyazid ile araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. İRDAPİN PLUS'ın içeriğinde bulunan amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine hafif veya orta derece etkisi olabilir. İRDAPİN PLUS alan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme

yeteneği bozulabilir.

Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu:

898 hipertansif hastanın değişik dozlar ile (doz aralığı: 37,5 mg / 6,25 mg - 300 mg / 25 mg irbesartan/hidroklorotiyazid) tedavi edildiği plasebo-kontrollü çalışmalarda hastaların %29,5'i advers reaksiyon yaşamıştır. En sık raporlanan advers reaksiyonlar baş dönmesi (%5,6), yorgunluk (%4,9), mide bulantısı/kusma (%1,8) ve normal olmayan ürinyasyon (%1,4)'dur. Bunun yanında, kan üre nitrojeni (BUN) artışı (%2,3), kreatin kinaz artışı (%1,7), ve kreatinin artışı (%1,1) da sıklıkla gözlemlenmiştir.

Tablo 1, plasebo kontrollü çalışmalarda ve spontane raporlamalarda gözlemlenen advers reaksiyonları göstermektedir.

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 sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Tablo 1: Plasebo kontrollü çalışmalarda ve spontane raporlamalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar		
İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)	Bilinmiyor:	Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)
Bağıışıklık sistemi hastalıkları:	Bilinmiyor:	Kızartı, ürtiker, anjiyoödem 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:	Yaygın olmayan:	Yüzde kızarma
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor:	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar:	Yaygın:	Mide bulantısı/kusma
	Yaygın olmayan:	Diare

	Bilinmiyor:	Dispepsi, tat değişikliği
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan:	Sarılık
	Bilinmiyor:	Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu
Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları:	Yaygın olmayan:	Eklemlerde şişme
	Bilinmiyor:	Artralji, miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:	Yaygın:	Anormal ürinasyon
	Bilinmiyor:	Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)
Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar	Bilinmiyor:	Seksüel disfonksiyon, libido değişiklikleri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	Yaygın:	Yorgunluk
Araştırmalar:	Yaygın:	Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve kreatin kinaz artışı
	Yaygın olmayan:	Serum potasyum ve sodyum düşüşü

Etkin maddeler için ilave bilgiler:

Yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ek olarak, etkin maddelerden biri ile ilgili daha önceden rapor edilmiş advers reaksiyonlar İRDAPİN PLUS'ın potansiyel yan etkisi olabilir.

Tablo 2: Sadece irbesartan kullanımı ile ilgili advers reaksiyonlar şunlardır:		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anemi, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anaflaktik şok dahil anaflaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Hipoglisemi
Gastrointestinal hastalıklar	Seyrek	Bağırsak anjiyoödem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	Yaygın olmayan:	Göğüs ağrısı

Tablo 3: Tek başına hidroklorotiyazid kullanımı ile raporlanan advers reaksiyonlar		
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, nötropeni/agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni
Psikiyatrik hastalıklar:	Bilinmiyor:	Depresyon, uyku bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları:	Bilinmiyor:	Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk
Göz hastalıkları:	Bilinmiyor:	Geçici bulanık görme, ksantopsi, akut miyopi, ikincil akut dar açılı glokom, koroidal efüzyon
Kardiyak hastalıklar:	Bilinmiyor:	Kardiyak aritmiler
Vasküler hastalıklar:	Bilinmiyor:	Postural hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok seyrek	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor:	Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)
Gastrointestinal hastalıklar:	Bilinmiyor:	Pankreatit, anoreksi, diyare, konstipasyon, gastrik iritasyon, sialadenit, iştah azalması
Hepato-biliyer hastalıklar:	Bilinmiyor:	Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor:	Anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz, nekrotizan anjrit (vaskülit, kutanöz vaskülit), kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozusun reaktivasyonu, fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları:	Bilinmiyor:	Güçsüzlük, kas spazmı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:	Bilinmiyor:	İnterstisyel nefrit, renal disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	Bilinmiyor:	Ateş
Araştırmalar:	Bilinmiyor:	Elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hiponatremi dahil bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glukozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliserit yüksekliği

Hidroklorotiyazid'in doza bağımlı advers etkileri (özellikle elektrolit dengesizlikleri), hidroklorotiyazid'in titre edilmesi ile artabilir.

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).

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanımından sonra bağırsak anjiyoödem vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Amlodipin

Güvenlik profilinin özeti:

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, ayak bileği şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Sistem Organ Sınıf	Sıklık	İstenmeyen etki
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Trombositopeni, lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Alerjik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon
	Seyrek	Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Yaygın olmayan	Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi
	Çok seyrek	Hipertoni, periferik nöropati
	Bilinmiyor	Ekstrapiramidal bozukluk
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu (diplopi dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak çınlaması ve uğultu
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Çarpıntı (palpitasyon)
	Yaygın olmayan	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)
	Çok seyrek	Miyokard infarktüsü
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Yüzde kızarma
	Yaygın olmayan	Hipotansiyon, kan damarlarının iltihabı
	Çok seyrek	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne
	Yaygın olmayan	Öksürük, rinit
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil)
	Yaygın olmayan	Kusma, ağız kuruluğu
	Çok seyrek	Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek	Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksantem, ürtiker
	Çok seyrek	Anjiyoödem, eritema multiforma, eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık
	Bilinmiyor	Toksik Epidermal Nekroliz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Ayak bileği şişmesi, kas krampları
	Yaygın olmayan	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	İdrar çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	İmpotans, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın	Ödem
	Yaygın	Yorgunluk, asteni
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı, kırıklık hali, ağrı
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

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 (TUFAM)’ne bildirmeleri 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

İrbesartan/hidroklorotiyazid

İrbesartan/hidroklorotiyazid ile doz aşımının tedavisine ilişkin spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Yönetim, ilacın alınmasından geçen süreye ve semptomların şiddetine bağlıdır. Önerilen önlemler arasında kusturma ve/veya mide lavajı yer alır. Aktif kömür, doz aşımı tedavisinde faydalı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyleri sık sık izlenmelidir. Hipotansiyon meydana gelirse, hasta sırtüstü pozisyona alınmalı ve hızla tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

İrbesartan doz aşımının en olası belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir; bradikardi de meydana gelebilir.

Hidroklorotiyazid ile doz aşımı, aşırı diürez sonucu elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidrasyon ile ilişkilidir. Doz aşımının en yaygın belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi, kas spazmlarına yol açabilir ve/veya dijital glikozitler veya belirli anti-aritmik ilaçların eşzamanlı kullanımıyla ilişkili kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

İrbesartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile ne ölçüde uzaklaştırıldığı ise belirlenmemiştir.

Amlodipin

Amlodipinin insanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümle sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, gecikmiş bir başlangıçla kendini gösterebilen (alım sonrası 24-48 saat) ve solunum desteği gerektirebilen amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren bildirilmiştir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil), hızlandırıcı faktörler olabilir.

Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir.

Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler. ATC kodu: C09DX07

İRDAPİN PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan, bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin ve bir tiyazid grubu diüretiği olan hidroklorotiyazid kombinasyonudur.

Bu bileşenlerin birleşimi, kan basıncını tek başına herhangi bir bileşenden daha fazla düşüren ek bir antihipertansif etkiye sahiptir.

İrbesartan/hidroklorotiyazid

İrbesartan, oral olarak aktif, güçlü ve selektif bir anjiyotensin-II reseptör (AT_1 alt tipi) antagonistidir.

İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT_1 reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir.

Anjiyotensin-II (AT_1) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun

azalmasına neden olabilir. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). İrbesartan, anjiyotensin-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 tiazid diüretiklidir. Tiazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tahmini olarak, irbesartanın hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması, bu diüretiklere bağlı olarak gelişen potasyum kaybını renin- anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke etme yoluyla geri çevirmeyi amaçlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, doruk etkisi yaklaşık 4 saat içinde elde edilir ve bu etki yaklaşık 6-12 saat sürer.

Hidroklorotiyazid ve irbesartan kombinasyonu, terapötik doz aralığında, kan basıncını doza-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 diyastolik kan basıncında 6,1 mmHg'lık ek düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlanmıştır. 300 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu toplamda sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13.6/11,5 mmHg'a kadar (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) düşüş sağlamıştır.

Sınırlı klinik veriler (22 hastanın 7'si), 300 mg/12,5 mg kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan hastaların, 300 mg/25 mg dozuna yükseltildiğinde yanıt verebileceğini göstermektedir. Bu hastalarda, hem sistolik kan basıncı (SKB) hem de diyastolik kan basıncı (DKB) için sırasıyla 13,3 mm Hg ve 8,3 mm Hg'lık ek bir kan basıncı düşürücü etki gözlemlenmiştir.

Plasebo-ayarlı çalışmalarda, hafif ve orta hipertansiyonlu hastalarda günde bir kez 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12,9/6,9 mmHg'a kadar düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlamıştır. Pik etkileri 3-6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncını izlemleri değerlendirildiğinde, günde tek doz 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu, 15,8/10 mmHg ortalama 24 saat plasebo ayarlı sistolik-diyastolik azalma ile kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlar. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri ile ölçüldüğünde, irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12,5 mg'ın tepe-vadi etkisi %100 olarak bulunmuştur. Vizitler sırasında manşon ile yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12,5 mg ve irbesartan/hidroklorotiyazid 300/12,5 mg için sırasıyla %68 ve %76 olarak olmuştur. Bu 24 saatlik etkinin, tepe noktasında kan basıncının aşırı derecede düşürmeden, tek dozluk aralıklarda güvenli ve etkin kan basıncı düşürücü etkisinin sürdüğü gözlenmiştir.

Kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle yeterli derecede kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile ortalama 11,1/7,2 mmHg'lık sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşü (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) sağlamıştır.

Hidroklorotiyazidle kombine edilen irbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi ilk dozdan sonra görünür hale gelir ve 1-2 hafta içinde belirginleşir; maksimum değerine 6-8 haftada ulaşır.

Uzun-sürelili izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. İrbesartan/hidroklorotiyazid ile özel bir çalışma yapılmamakla beraber, irbesartan ya da hidroklorotiyazid ile “rebound hipertansiyon” gözlenmemiştir.

İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi incelenmemiştir. Epidemiyolojik alışmalar hidroklorotiyazid ile uzun süreli tedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltığını göstermiştir.

Yaş ya da cinsiyet irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonuna verilen cevabı etkilememektedir. Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğeri ilaçlarda olduğı gibi, zenci hipertansif hastaların irbesartan monoterapisine verdiği yanıt dikkate değeri ölçüde daha düşük olmaktadır. İrbesartan düşük doz hidroklorotiyazid (12,5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İrbesartan/hidroklorotiyazidin ağır hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı ≥ 110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliğı çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değeriendirilmiştir. 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 değeriendirilmeden önce) hastaların irbesartan/hidroklorotiyazid 300 mg/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların %58 i erkektir. Hastaların ortalama yaşı 52,5 tur. %13 ü 65 yaş ve üstünde, sadece %2 si 75 yaş ve üstündedir. Hastaların %12 si diyabetli, %34 ü hiperlipidemilidir. En sık görülen kardiyovasküler bozukluk stabil anjina pektoris olup, hastaların %3,5 inde bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı kontrol altına alınan (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı <90 mmHg) hasta oranını kıyaslamaktır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların yüzde kırk yedisinde (%47,2) oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı <90 mm Hg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran %33,2 olmuştur ($p=0,0005$). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB /Diyastolik KB düşüşleri 30,8/24,0 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21,1/19,3 mmHg seviyesinde bulunmuştur. ($p < 0,0001$).

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

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

İki büyük randomize, kontrollü alışma (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 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 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 diyabetes 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 (≥ 50.000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (GA): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 GA: 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 GA: 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).

Amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektoris giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolları dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, kalbin yükünün hafifletilmesi,

miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.

2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda kullanım

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir, Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT) çalışması. Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanı sıra, bu hastaların 655'i plasebo, 673'ü enalapril 10-20 mg ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı

Klinik sonuç	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			Amlodipin vs. plasebo	
	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	Risk oranı (%95 Güven Aralığı- GA)	P değeri
Primer sonlanım noktası					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Bireysel bileşenler					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27

Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resüsitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	UD	0,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Klinik semptomları veya iskemik hastalığı düşündüren veya altta yatan objektif bulguları olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda, stabil dozlarda ADE inhibitörleri, dijitaler ve diüretikler üzerinde amlodipin ile yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir takip çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Aynı popülasyonda amlodipin, plaseboya kıyasla kötüleşen kalp yetmezliği insidansında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, pulmoner ödem raporlarında artış ile ilişkilendirilmiştir.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiyazid diüretik olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokart enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,90-1,07] p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2 ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede

amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0.96 %95 GA [0,89-1,02] (p=0,20).

Hipertansif hastalarda amlodipin; tiyazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile kombine olarak kullanılmıştır.

Amlodipin ile beraber tiyazid diüretiklerin veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde amlodipin dozunun ayarlanması gerekmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiği üzerine etkileri bulunmamaktadır.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. Oral yoldan uygulamayı takiben doruk plazma konsantrasyonuna irbesartanda 1,5-2 saat içinde, hidroklorotiyazidde ise 1-2,5 saatte ulaşılır.

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

İRDAPİN PLUS'ın biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmez.

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.

Amlodipinin dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır. *İn vitro* çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

İrbesartan ve hidroklorotiyazid oral olarak etki gösteren ilaçlar olup, etkinlikleri için biyotransformasyon gerektirmezler. İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuroniddir (yaklaşık %6).

İn vitro çalışmalar, irbesartanın esas olarak sitokrom P450 enzimi olan CYP2C9 tarafından okside edildiğini, izoenzim CYP3A4'ün ise ihmal edilebilir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. ¹⁴C işaretli irbesartanın oral ya da intravenöz uygulanmasını takiben plazmada dolaşan radyoaktif maddenin %80-85'i değişmemiş irbesartandır.

Amlodipinin kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7 - 8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

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.

Amlodipinin terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Toplam vücut ve renal klerens sırasıyla 157-176 mL/dak ve 3,0-3,5 mL/dak'tır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 11-15 saattir. Günde bir kez uygulanan doz rejimine başlandıktan sonra kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 3 gün içinde ulaşılır. Günde bir kez tekrarlanan doz uygulamasında irbesartanın plazmada sınırlı birikimi (<%20) gözlenmiştir. Bir çalışmada, kadın hipertansif hastalarda irbesartanın plazma konsantrasyonlarının biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak, irbesartanın yarı ömrü ve birikiminde bir fark bulunmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

İrbesartan EAA ve C_{maks} değerleri, yaşlı bireylerde (≥65 yaş) genç bireylere (18-40 yaş) göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Ancak terminal yarı ömrü anlamlı şekilde değişmemiştir. Yaşlı bireylerde doz ayarlaması gerekli değildir. Hidroklorotiyazidin ortalama plazma yarı ömrünün 5-15 saat arasında değiştiği bildirilmiştir.

Amlodipin için veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

İrbesartanın farmakokinetik parametreleri hafif ya da orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda anlamlı derecede değişmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Yaşlılarda:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İrbesartan/hidroklorotiyazid:

Oral uygulamadan sonra irbesartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi sıçanlarda ve resus maymunlarda 6 aya kadar süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlarda kullanılan terapötik dozda herhangi bir toksikolojik bulgu saptanmamıştır. 10/10 mg/kg/gün ve 90/90 mg/kg/gün dozlarda irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan sıçan ve resus maymunlarda gözlenmiş olan ve aşağıda belirtilen değişiklikler iki ilaştan birisiyle tek başına gözlenmiştir ve/veya kan basıncındaki düşmeye ikincil olarak ortaya çıkmıştır (anlamli toksikolojik etkileşimler gözlenmemiştir):

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

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

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile mutajenite ya da klastojenisiteye 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 güvenlik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda ≥ 250 mg/kg/gün ve resus maymunlarında ≥ 100 mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşüşe neden olduğú gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve resus maymunlarında çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olmuştur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan ilacın hipotansif etkilerine sekonder olduğú düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki

irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir. Mutajenite, klastojenisite ya da karsinojenite etkileri gösteren veri bulunmamaktadır.

İrbesartanla yapılan hayvan çalışmalarında, sıçan fetüslerinde doğumdan sonra kaybolan geçici toksik etkiler (böbreğin pelvis kavitasyonunda artış, hidroüreter ya da cilt altı ödemi) gözlenmiştir. Tavşanlarda, mortalite dahil, önemli maternal toksik etkilere sebep olan dozlarda düşük ya da erken resorpsiyon bildirilmiştir. Sıçan veya tavşanlarda teratojenik etki gözlenmemiştir.

Fertilite ve üreme performansı, irbesartanın en yüksek dozda ölüm dahil olmak üzere parenteral toksisiteye sebep olan oral dozlarının (50 ila 650 mg / kg / gün) kullanıldığı dişi ve erkek sıçan çalışmalarında bile etkilenmemiştir. Korpus luteum, implantlar veya canlı fetus sayısı üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir. İrbesartan yavruların hayatta kalma, gelişme, ya da üremesini etkilememiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, radyo-etiketli irbesartanın sıçan ve tavşan fetüslerinde tespit edildiğini göstermektedir. İrbesartan emziren sıçanların sütüne geçer.

Hidroklorotiyazid:

Bazı deneysel modellerde genotoksik ya da karsinojenik etki kanıtları gözlemlenmiştir.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg /m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenez

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Cellactose 80 (laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)ve selüloz karışımı)

Mikrokristalin selüloz PH 102

Prejelatinize nişasta
Kolloidal silika 200 susuz
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil metilselüloz 615
Magnezyum stearat

Film Kaplama

Opadry KB Low viscosity White 310A180023

(Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Titanyumdioksit, Kaolin, Kopolividon, Sodyumlauril sülfat)

Opadry KB Low viscosity Red 310A150004

(Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Kaolin, Kırmızı demir oksit, Titanyumdioksit, Kopolividon, Sodyumlauril sülfat)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Beyaz Opak PVC/PE/PVDC-Alüminyum folyo blister ambalajlarda 28 tablet içermektedir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ:

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.

Ümraniye 34768 İstanbul

Tel: (216) 633 60 00

Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2014/519

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-