KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
İRBECOR PLUS 300 mg/12,5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:
Her bir film kaplı tablet 300 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat…….89,50 mg
Kroskarmelloz sodyum……..65,00 mg
Günbatımı sarısı FCF……..…..0,05 mg
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Yavruağzı renkli, oval şekilli, bikonveks çentiksiz film kaplı tablet

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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
Yetişkinlerde
İRBECOR PLUS, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınamadığı hastalarda günde bir kez, yemeklerle ve yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Etkin bileşenlerle (irbesartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu yapılması önerilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden kombinasyon tedavisine geçiş düşünülebilir:
• Tek başına hidroklorotiyazid veya 150 mg irbesartan ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda İRBECOR PLUS 150 mg/12,5 mg tablet tedavisine başlanabilir.
• 300 mg irbesartan tedavisi veya İRBECOR PLUS 150 mg/12,5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, İRBECOR PLUS 300 mg/12,5 mg Tablet kullanılabilir.
• İRBECOR PLUS 300 mg/12,5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalara, PRBECOR PLUS 300 mg/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:
İRBECOR PLUS tabletler oral kullanım içindir. Günde bir kez yemekler ile veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği: Hidroklorotiyazid içerdiğinden, İRBECOR PLUS'ın ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda loop diüretikleri, tiyazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi ≥30 mL/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Pediatrik popülasyon ve ergenlerde: İRBECOR PLUS'ın çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

İntravasküler volüm eksikliği: İRBECOR 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 aşırıduyarlılık.

Hidroklorotiyazid ile ilgili kontrendikasyonlar:
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/ dk)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- Anüri
- Diyabeti olan veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 mL/dk/1,73 m^2) aliskiren-içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Hipotansiyon- Volüm eksikliği olan hastalar: İRBECOR PLUS, hipertansiyonlu hastalarda hipotansiyon için diğer risk faktörleri olmadan, nadiren semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon, yoğun diüretik tedavisi, diyette tuz kısıtlaması, diyare veya kusma sonucu sıvı ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda, beklenebilir. Bu gibi durumlar, İRBECOR PLUS tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

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

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu: İRBECOR PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda serum ürik asit, potasyum ve kreatinin

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.ttck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asılı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83ZTAxZW56

www.ilac101.com

düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. İRBECOR PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. İRBECOR 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 kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır. SLE (sistemik lupus eritematöz) aktivasyonuna neden olabilir.

Aliskiren içeren tıbbi ürünler ile renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin dual blokajı: Artmış hipotansiyon, hiperkalemi riski ve renal fonksiyon değişikliklerinden dolayı renin anjiotensin aldosteron sisteminin İRBECOR PLUS ve aliskiren içeren ilaçlar ile birlikte kombinasyonu ile dual blokajı tavsiye edilmemektedir. İRBECOR PLUS'ın diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk/1,73 m^2) aliskiren ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

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

Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati: Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, İRBECOR PLUS kullanılırken de aort veya mitral kapak daralması ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm: Primer aldosteronizmi olan hastalarda, renin-anjiotensin sistemini baskılayarak etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak cevap alınmaz. Bu nedenle, bu tip hastalarda İRBECOR 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 tedavi sırasında kolesterol ve trigliserid düzeyleri yükselebilir; ancak İRBECOR PLUS'ın içeriğinde bulunan 12,5 mg hidroklorotiyazidle bu etki ya hiç görülmez ya da minimum seviyede gözlenmiştir.

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

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

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi gelişme ihtimali olmasına rağmen, irbesartanla kombine kullanımı diüretiklere bağlı hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski, karaciğer sirozu olan hastalar, geçmişinde diürez riski olan aktif olarak diürez uygulanan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, özellikle böbrek bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus varlığında, İRBECOR PLUS'ın bileşiminde bulunan irbesartana bağlı hiperkalemi görülebilir. Riskli hastalarda serum potasyumunun uygun şekilde izlenmesi önerilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar ve potasyum içeren yapay tuz preparatlarının İRBECOR PLUS ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Tiyazidler idrar yoluyla kalsiyum atılımını azaltarak, bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadan da, 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: Lityum ve İRBECOR PLUS'ın kombine kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Anti-doping testi: İRBECOR PLUS'in bileşiminde bulunan hidroklorotiyazid, anti-doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir.

Genel: Damar tonusu ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da böbreklerin birinde veya her ikisinde renal arter stenozu dahil altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ADE inhibitörleri veya anjiotensin-II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda, akut hipotansiyon, oligüri, azotemi, veya nadiren akut böbrek yetmezliği ile karşılaşılabilir. Herhangi bir antihipertansif ajanda 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 (ancak daha büyük olasılıkla böyle hikayesi olanlarda) hidroklorotiyazidlere karşı aşırıduyarlılık reaksiyonu oluşabilir.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sistemik lupus eritematosus hastalığını aktive edebilir ya da şiddetlendirebilir.

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: Anjiotensin 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).

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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.

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 (Bkz. Bölüm 4.8).

Laktoz:
Bu tıbbi ürün içeriğinde laktoz monohidrat bulunmaktadır. Bu nedenle kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir**.**

Günbatımı sarısı FCF:
Bu tıbbi ürün boyar madde olarak günbatımı sarısı FCF ihtiva eder. Allerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Diğer antihipertansif ajanlar: İRBECOR PLUS'ın antihipertansif etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla kombine kullanılması halinde artabilir. İrbesartan ve hidroklorotiyazid (300 mg irbesartan/25 mg hidroklorotiyazid dozuna kadar), beta-adrenerjik blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri gibi diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmaktadır. Daha önce yüksek dozda diüretik tedavi sonucu oluşan sıvı kaybı düzeltilmeden tiyazid diüretikleriyle birlikte veya tek başına irbesartan tedavisine başlamak, sıvı kaybı ve hipotansiyona sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Furosemid ve diğer loop diüretikleri ile birlikte kullanım hidroklorotiyazidin etkisini arttırabilir.

Aliskiren içeren ilaçlar: İRBECOR PLUS'ın diabetes mellitusu veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk/1,73 m^2) aliskiren içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve diğer hastalarda da önerilmemektedir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YYnOyYnOyYnOy5HY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

Lityum: Lityumla birlikte anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılması durumunda, serum lityum konsantrasyonunun geri dönüşümlü bir biçimde arttığı ve toksisite geliştiği bildirilmiştir. Bu gibi etkiler irbesartan kullanımına bağlı olarak bu zamana kadar nadiren bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun böbrek yolundan atılımını da azalttığından, İRBECOR PLUS lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve İRBECOR PLUS'ın birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

Potasyumu etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi, genel olarak irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılabilir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye sebep olan diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfotersin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit türevleri) artırabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum düzeyini yükselten diğer ilaçların (örn. heparin sodyum) birlikte kullanılması durumunda, serum potasyumunu artırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda, serum potasyum düzeyinin gerektiği şekilde izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

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

Hidroklorotiyazid etkileşimlerine dair ek bilgi: Aşağıdaki ilaçlar, birlikte kullanıldıklarında tiyazid diüretikleriyle etkileşime girebilirler:
Alkol: Ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir.

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

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri: Anyon değiştirici reçinelerin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.tutck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

Dijital glikozidleri: Tiyazidlerle oluşan hipokalemi veya hipomagnezemi dijitaller 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. tubokürarin): Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazidle güçlenebilir.

Antigut ilaçlar: 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 ajanların veya kalsiyum tutucu ilaçların (örn. D vitamini tedavisi) kullanılması gerekirse, 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 etkileşmeler: Beta blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından yükseltilebilir. Antikolinerjik ajanlar (atropin, biperiden), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin neden olduğu yan etki riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosfamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediatrik 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 bir tedaviye geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiği zaman İRBECOR 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 azalmaya, fetusta elektrolit dengesizliğine ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara yol açabilirler. Maternal tiyazid tedavisinde neonatal trombositopeni ya da fetal veya neonatal

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

sarılık olguları bildirilmiştir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

İRBECOR PLUS gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiotensin sistemine direk etki eden maddeler fetal ve neonatal böbrek yetmezliğine, fetal kafatası hipoplazisine ve hatta fetal ölümlere sebep olabilir.
Uzun dönemli İRBECOR 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.

AIIRA tedavisi almış olan annelerin bebekleri hipotansiyon riski açısından yakından gözlenmelidir.

Laktasyon dönemi:
İRBECOR 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 diüreze sebep olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite
Parenteral toksisitenin ilk görüldüğü dozlara kadar irbesartan tedavisi alan sıçanlarda ve yavrularında fertiliteleri üzerinde etkisi olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeterliliği üzerine etkilerine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında İRBECOR PLUS'ın bu yeteneği etkilemesi olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda, hipertansiyon tedavisi sırasında bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Aşağıda listesi bulunan advers etkilerin sıklığı, şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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.
<u>İrbesartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu:</u>

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 laboratuvarda 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 - 300mg/25mg irbesartan/hidroklorotiyazid) tedavi edilen 898 hipertansif hastada aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anjioödem, kızartı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hiperkalemi

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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: Bulantı/kusma, epigastrik ağrı
Yaygın olmayan: İshal
Bilinmiyor: Dispepsi, tat değişikliği

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: Sarılık
Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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 anlam taşıyan, laboratuvar test parametreleri değişiklikleri gözlenmiştir:
Yaygın: BUN, kreatinin ve kreatin kinaz seviyelerinde artış
Yaygın olmayan: Serum potasyum ve sodyum seviyelerinde düşme

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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:
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 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)

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

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz, nekrotizan damar reaksiyonları (vaskülit, kütanöz vaskülit), kütanöz lupus eritematosus benzeri reaksiyonlar, kütanöz lupus eritematosusun reaktivasyonu, fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker

Kas-iskelet, bağ doku bozuklukları ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Ateş

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

Laboratuvar bulguları
Bilinmiyor: Elektrolit dengesizliği (hiponatremi ve hipokalemi dahil; Bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glukozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliseritte yükselme

Hidroklorotiyazitin 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 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
İRBECOR PLUS'ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır. Hasta yakından izlenerek, semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyona getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

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

Hidroklorotiyazid doz aşımı kendisini elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diüreze bağlı dehidratasyon ile gösterir. Doz aşımının en çok görülen belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi, belirli antiaritmik ilaçların veya dijital glikozidlerin kombine kullanımı ile ortaya çıkan belirgin kardiyak aritmiyi belirginleştirebilir ve/veya kas spazmıyla sonuçlanabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anjiotensin-II antagonistleri (kombinasyon)
ATC kodu: C09DA04

Etki mekanizması
İRBECOR PLUS, bir anjiotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid diüretiği olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu kombinasyon, kan basıncını tek başına irbesartan veya tek başına tiyazidin düşürdüğünden daha fazla düşürerek aditif antihipertansif etki göstermektedir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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

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

Anjiotensin-II (AT_1) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiotensin-II düzeylerinin yükselmesine ve plazma aldosteron konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Önerilen dozlarda tek başına irbesartan, elektrolit dengesizliği riski olmayan hastalarda serum potasyum düzeyi üzerinde önemli bir etki göstermez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). İrbesartan, anjiotensin-II'yi oluşturan ve bradikinini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

Hidroklorotiyazid, bir tiyazid diüretiğidir. Tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, elektrolitlerin renal tübüllerdeki geri emilim mekanizmasını etkileyerek, sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşdeğer miktarlarda doğrudan artırırlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır; sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır, serum potasyumunu azaltırlar. Tahmini olarak, irbesartanın hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması, bu diüretiklere bağlı olarak gelişen potasyum kaybını renin-anjiotensin-aldosteron sistemini bloke etme yoluyla geri çevirmeyi amaçlar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, doruk etkisi yaklaşık 4 saat içinde elde edilir ve bu etki yaklaşık 6-12 saat sürer.

Hidroklorotiyazid ve irbesartan kombinasyonu, terapötik doz aralıklarından kan basıncını doza-bağlı aditif etki ile düşürür. Kan basıncı tek başına 300 mg irbesartanla yeteri kadar kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye günde tek doz 12,5 mg hidroklorotiyazid ilavesi ile, (plasebo-düzeltimli çalışmalarda) plato diyastolik kan basıncını 6,1 mmHg'ye düşürdüğü (dozlamadan 24 saat sonra) görülmüştür. Genel bir plasebo-çıkarımlı çalışmada, 300 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13,6/11,5 mmHg'ye 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-kontrollü çalışmalarda, hafif ve orta hipertansiyonlu hastalarda günde bir kez 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid, plato sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12,9/6,9 mmHg'ye kadar düşüş (dozlamadan 24 saat sonra) sağlamıştır. Doruk etkiler 3-6 saatte elde edilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemlerine göre 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 mmHg'ye kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde irbesartan-hidroklorotiyazid 150 mg/12,5 mg'ın tepe-plato etkisi %100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan tepe-plato etkisi değerlendirmesi, irbesartan-hidroklorotiyazid 150 mg/12,5mg ve irbesartan-hidroklorotiyazid 300 mg/12,5 mg için sırasıyla %68 ve %76'idir. Bu 24 saatlik etkiler gözlendiğinde, tepe noktasında kan basıncının aşırı derecede düşmediği ve tek dozluk aralıklarda güvenli ve etkin kan basıncı düşürücü etkisinin sürdüğü görüldü.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://ebs.tick.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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'lik 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 belirgin etki gösterir; maksimum etkisine 6-8 haftada ulaşır. Uzun-süreli izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. İRBECOR PLUS ile özel olarak bir çalışma yapılmamış olmakla beraber, irbesartan ya da hidroklorotiyazid tedavisinde "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 İRBECOR PLUS'a verilen cevabı etkilemez. Diğer renin-anjiotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi, siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha az cevap verirler. İrbesartan düşük doz hidroklorotiyazid (12,5mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

İrbesartan-hidroklorotiyazidin ciddi hipertansiyonun (oturur konumdaki diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliği çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 697 hasta, irbesartan-hidroklorotiyazid 150 mg/12,5 mg alacak veya 150 mg irbesartan alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bir hafta sonra sistematik biçimde zorunlu titrasyon yapılarak (düşük doza verilen yanıt değerlendirilmeden önce) hastaların irbesartan-hidroklorotiyazid 300 mg/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların %58'i erkektir. Hastaların ortalama yaşı 52,5'tir. %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 mmHg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran %33,2 olmuştur (p=0,0005). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB/diyastolik KB düşüşleri 30,8/24,0 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21,1/19,3mmHg 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.

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 vakası dahil olmak üzere bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek kümülatif

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak üretilmiştir. Doğrulama için https://www.turkiye.gov.tr/Yaskesk/Imza adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23-1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68-4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR (Odds Ratio)) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası, bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7-2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

Emilim:

İRBECOR PLUS'ın oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. İRBECOR PLUS'ın biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez. Oral yoldan uygulamayı takiben pik plazma konsantrasyonuna irbesartanda 1,5-2 saat içinde, hidroklorotiyazitte ise 1-2,5 saatte ulaşılır.

Dağılım:

İrbesartan plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır; kanın selüler bileşenlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeylerdedir. Dağılım hacmi 53-93 litredir. Hidroklorotiyazid, plazma proteinlerine %68 oranında bağlanır ve görünen dağılım hacmi 0,83-1,14 L/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. ^{14}C 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, böbrek klerensi ise 3,0-3,5 mL/dk'dir. 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. ^{14}C işaretli irbesartanın oral veya IV uygulanmasını takiben radyoaktif maddenin yaklaşık %20'si yararla genitokanalda

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza, asıl ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 1YMUYMUYRUY5RY3GG83ZHAXW56

feçesle atılır. Dozun %2'sinden azı değişmemiş irbesartan olarak idrarla atılır. Hidroklorotiyazid metabolize olmadan hızla böbrek yolundan 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 mg doz sınırlarında kalan doğrusal ve dozla oranlı bir farmakokinetiğe sahiptir. 600 mg'ın üzerine çıkıldığında, oral yoldan emilimin orantısal emilimden daha az olduğu gözlenmiştir; bunun mekanizması bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Böbrek yetmezliği:
İrbesartanın farmakokinetiği, böbrek bozukluğu olan ya da hemodiyalize giren hastalarda anlamlı derecede değişmemiştir. İrbesartan hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nin 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 güvenlilik verileri
İrbesartan/hidroklorotiyazid:
Oral uygulamadan sonra irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun potansiyel toksisitesi sıçanlarda ve makaklarda 6 aydan fazla süren çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsanlardaki 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 yükselme ve irbesartanın renin-anjiotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan jukstaglomeruler aparatus'ta hipertrofi/hiperplazi 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 olarak, serum potasyum düzeyinde azalma olmuştur ve bu durum, hidroklorotiyazid irbesartanla kombine olarak verildiğinde kısmen önlenmiştir.

Yukarıda açıklanan etkilerin birçoğu irbesartanın farmakolojik etkisinden dolayı görülmektedir (anjiotensin-II tarafından uyarılan renin salınımı inhibisyonunun, renin üreten hücrelerin uyarılması ile blokajı) ve aynı zamanda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

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 bir yan etki olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilite üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

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

İrbesartan/hidroklorotiyazid 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 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.

Mutajenik, klastojenik ya da karsinojenik etki 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Hidroksipropil metilselüloz
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56

www.ilac101.com

Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Polietilen glikol
Titanyum dioksit
Talk
Polivinil alkol
Günbatımı sarısı FCF (E110)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25^{o}C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği
28 tabletlik opak PVC/PVDC-Al blister ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

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
İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe/ İstanbul

Tel: 0216 564 80 00
Fax: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

250/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.04.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyYnUySHY3RG83Z1AxZW56