

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRDAPİN PLUS 300/10/12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet etkin madde olarak 300 mg irbesartan, 10 mg amlodipin'e eşdeğer 13.89 mg amlodipin besilat ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içermektedir.

Yardımcı maddeler:

| | |
|----------------------|-----------|
| Cellactose 80 | 37,610 mg |
| Kroskarmelloz sodyum | 20,000 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Koyu 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.

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 günde bir kez yemeklerle veya yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Tek başına irbesartan, amlodipin veya irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda İRDAPİN PLUS 150/5/12.5 mg film tablet tedavisine başlanabilir.

İRDAPİN PLUS 150/5/12.5 mg film tablet ile kan basıncı kontrol altında tutulamayan hastalarda doz kademeli olarak günde bir kez İRDAPİN PLUS 150/10/12.5 mg film tablet, İRDAPİN PLUS 300/5/12.5 mg film tablet ve İRDAPİN PLUS 300/10/12.5 mg film tablete arttırılabilir.

İRDAPİN PLUS 300/10/12.5 mg film tableten daha yüksek günlük doz önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hidroklorotiyazid içermesi nedeniyle, 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).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:

İRDAPİN PLUS'ın çocuklarda adölesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımı 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
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 veya 4.5).
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**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.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu

İRDAPİN PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asid, 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.

Aliskiren içeren tıbbi ürünler ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin dual blokajı

Artmış hipotansiyon, hiperkalemi riski ve renal fonksiyon değişikliklerinden dolayı renin anjiyotensin aldosteron sisteminin İRDAPİN PLUS ve aliskiren içeren ilaçlar ile birlikte kombinasyonu ile dual blokajı tavsiye edilmemektedir. İRDAPİN PLUS'un diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73m²) aliskiren ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

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.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

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.

Pulmoner ödem insidansını arttıranlar

Aliskiren tedavisi gören bazı hastalarda, RAAS blokerleri (ADEI veya ARB'ler) gibi anjiyoödem yaratabilecek ilaçların kullanımı sonrasında anjiyoödem veya anjiyoödemi çağrıştıran semptomlar gözlenmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, ADEI ve/veya ARB'ler ile aliskirenin birlikte kullanımı sonucunda anjiyoödem veya anjiyoödem benzeri reaksiyonlar gözlemlenmiştir.

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.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansif kriz

Etkinliği, güvenliği 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. Latent diabetes mellitus, İRDAPİN PLUS kullanımı sırasında belirgin hale gelebilir.

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

Tiazid diüretikler kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artma ile ilişkili olabilir. Ancak İRDAPİN PLUS'taki 12.5 mg dozda bu etkiler minimaldir veya hiç gözlenmez.

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 diüretiğe bağlı hiponatremiyi önlediği 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 bozukluğu 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.

Intravasküler 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:

Etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır.

Genel

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

Hipertansif siyah ırk popülasyonundaki düşük renin düzeylerinin daha sık görülmesinden dolayı Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörlerinde de gözleendiği gibi İrbesartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri, kan basıncını düşürmede siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az etkilidir.

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.

Amlodipinin vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. İRDAPİN PLUS, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

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 başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktoz

Her bir film kaplı tablet 18.81 mg cellactose 80 içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, sulfonamide veya penisiline alerji öyküsünü içerebilir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

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. Daha önce yüksek dozlu diüretiklerle tedavi uygulanmış olması, irbesartan ile tedaviye başlandığında volüm eksikliğine ve hipotansiyon riskine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Aliskiren ile kullanım:

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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) artırılabilceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen deneyim, irbesartanın potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye edici ajanlar, potasyum içeren yapay tuz preparatları ya da serum potasyum düzeyini yükselten diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum) birlikte kullanılması durumunda, serum potasyumunu arttırabileceğini göstermektedir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeylerinin uygun şekilde gözlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar

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

Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar

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

ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, 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.

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 şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörü içerdiğinden dolayı İRDAPİN PLUS'ın birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

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. İRDAPİN PLUS tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

İrbesartan

Klinik çalışmalarda irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidten etkilenmemiştir. İrbesartan, esas olarak CYP2C9 tarafından ve daha az olarak da glukuronidasyonla metabolize olmaktadır. İrbesartan, CYP2C9 ile metabolize olan bir tıbbi ürün olan varfarin ile

birlikte kullanıldığında, anlamlı bir farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir. Rifampisin gibi CYP2C9 indükleyicilerin irbesartanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Digoksinin farmakokinetiği irbasartan ile kombine uygulama sırasında değişmemiştir.

Hidroklorotiyazid

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.

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

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

Nonsteroid antiinflatuar (NSAI) ilaçlar: NSAI ilaçlar, bazı hastalarda tiyazid diüretiklerinin, diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir.

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

Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticileri (örn. tüboküarin): Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi 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 yükseltilir. Antikolinergik 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 (siklofosamid, metotreksat gibi) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

Amlodipin

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde % 57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da %22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Greylfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greylfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, amlodipinin greylfurt veya greylfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik planlanan hastalarda önceden uygun alternatif tedaviye geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiği zaman 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

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. 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.

Laktasyon dönemi

İRDAPİN PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir. İrbesartan ve amlodipinin 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.

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 fertilitate üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında diğer bir AIIRA tek başına verildiğinde fertilitate 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 fertilitateye 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.

| | | |
|--|-----------------|---|
| Araştırmalar: | Yaygın: | Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve kreatin kinaz artışı |
| | Yaygın olmayan: | Serum potasyum ve sodyum düşüşü |
| Kardiyak hastalıklar: | Yaygın olmayan: | Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem |
| Sinir sistemi hastalıkları: | Yaygın: | Baş dönmesi |
| | Yaygın olmayan: | Ortostatik baş dönmesi |
| | Bilinmiyor: | Baş ağrısı |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları: | Bilinmiyor: | Tinnitus |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Bilinmiyor: | Öksürük |
| Gastrointestinal hastalıklar: | Yaygın: | Mide bulantısı/kusma |
| | Yaygın olmayan: | Diyare |
| | Bilinmiyor: | Dispepsi, tat değişikliği |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: | Yaygın: | Anormal işeme |
| | Bilinmiyor: | Böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda görülen böbrek fonksiyon bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4) |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları: | Yaygın olmayan: | Eklemlerde şişme |
| | Bilinmiyor: | Artralji, miyalji |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları: | Bilinmiyor: | Hiperkalemi |
| Vasküler hastalıklar: | Yaygın olmayan: | Yüzde kızarma |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: | Yaygın: | Yorgunluk |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları: | Bilinmiyor: | Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi kızartı, ürtiker, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları |

| | | |
|--|-----------------|---|
| Hepato-biliyer hastalıklar | Yaygın olmayan: | Sarılık |
| | Bilinmiyor: | Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu |
| Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar | Bilinmiyor: | Seksüel disfonksiyon, libido değişiklikleri |

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: | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: | Yaygın olmayan: | Göğüs ağrısı |

| | | |
|--|-------------|--|
| Tablo 3: Tek başına hidroklorotiyazid kullanımı ile raporlanan advers reaksiyonlar | | |
| Araştırmalar: | Bilinmiyor: | Elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hiponatremi dahil. bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glukozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliserit yüksekliği |
| Kardiyak hastalıklar: | Bilinmiyor: | Kardiyak aritmiler |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları: | Bilinmiyor: | Aplastik anemi, kemik iliği depresyonu, nütropeni/agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni |
| Sinir sistemi hastalıkları: | Bilinmiyor: | Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk |
| Göz hastalıkları: | Bilinmiyor: | Geçici bulanık görme, ksantopsi, akut miyopi, ikincil akut dar açılı glokom |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Bilinmiyor: | Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil) |
| Gastrointestinal hastalıklar: | Bilinmiyor: | Pankreatit, anoreksi, diyare, konstipasyon, gastrik iritasyon, sialadenit, iştah azalması |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: | Bilinmiyor: | İnterstisyel nefrit, renal disfonksiyon |
| 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 |
| Vasküler hastalıklar: | Bilinmiyor: | Postural hipotansiyon |

| | | |
|--|-------------|---|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: | Bilinmiyor: | Ateş |
| Hepato-biliyer hastalıklar: | Bilinmiyor: | Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık) |
| Psikiyatrik hastalıklar: | Bilinmiyor: | Depresyon, uyku bozuklukları |

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

Amlodipin

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem 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 | Hiperглиsemi |
| 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 |
| Göz hastalıkları | Yaygın olmayan | Görme bozukluğu (diplopi dahil) |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Yaygın olmayan | Kulak çınlaması |
| Kardiyak hastalıklar | Yaygın | Çarpıntı (palpitasyon) |
| | Çok seyrek | Miyokard infarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil) |
| Vasküler hastalıklar | Yaygın | Yüzde kızarma |
| | Yaygın olmayan | Hipotansiyon |
| | Çok seyrek | Vaskülit |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın olmayan | Dispne, rinit |
| | Çok seyrek | Öksürük |
| Gastrointestinal hastalıklar | Yaygın | Karın ağrısı, bulantı |
| | Yaygın olmayan | Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), 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 |
| | Çok seyrek | Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Yaygın | Eklem şişmesi |
| | Yaygın olmayan | Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı |
| Böbrek ve idrar 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 | Yaygın | Yorgunluk, ödem |
| | Yaygın olmayan | Göğüs ağrısı, asteni, 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

İRDAPİN PLUS'ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin spesifik bir bilgi bulunmamaktadır.

Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi ilacın alındığı zamana ve semptomların şiddetine bağlıdır. Hastanın kusturulması ve/veya mide lavajı önerilmektedir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Doz aşımının tedavisinde aktif kömür de yararlı olabilir. Serum elektolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Amlodipinin insanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır. 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, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

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.

İrbesartan doz aşımının en olası belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenmektedir; ayrıca bradikardi de oluşabilir.

Hidroklorotiyazid doz aşımı elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece bağlı dehidratasyon ile bağlantılıdır. Doz aşımının en çok görülen belirtileri ve semptomları bulantı ve uyku halidir. Hipokalemi kas spazmına neden olabilir ve/veya dijital glikozidlerin veya belirli antiaritmik ilaçların kombine kullanımı ile ortaya çıkan kardiyak aritmiyi belirginleştirebilir.

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, ölüme sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

İrbesartan hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne oranda atıldığı tam olarak bilinmemektedir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin-II-antagonistleri, diğer kombinasyonlar
ATC kodu: C09DX

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

İrbesartan, oral olarak aktif, güçlü ve selektif bir anjiyotensin-II reseptör (AT₁ alt tipi) antagonistidir. İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT₁ reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin-II (AT₁) 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 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 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-düzeltilmiş diyastolik kan basıncında 6.1 mmHg'lık ek düşüş (uygulamadan 24 saat sonra) sağlanmıştır. 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu toplamda sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13.6/11.5 mmHg'a kadar (plasebo etkisi çıkarılmış olarak) düşüş sağlamıştır.

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.

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.

Farmakodinamik etkiler
Klinik etkinlik

İrbesartan:

Hipertansiyon:

İrbesartan, kalp atım hızını minimum düzeyde etkileyerek kan basıncını düşürür. Kan basıncındaki düşme, günde tek dozluk uygulamalar için 300 mg'ın üzerindeki dozlarda plato yapmaya eğilim ile birlikte doza bağlıdır. Günlük tek doz 150 mg ve 300 mg'lık uygulamalar ile elde edilen oturur ya da yatar pozisyonundaki kan basıncı değerlerindeki düşme (uygulamadan 24 saat sonra) ortalama 8-13/5-8 mmHg (sistolik/diyastolik) olup, bu değerler plasebo ile elde edilenden daha yüksektir. Kan basıncındaki maksimum düşüşe, uygulamayı takiben 3-6 saat içinde ulaşılır ve en az 24 saat boyunca kan basıncı düşürücü etki korunur. 24 saatteki kan basıncı düşüşü, önerilen dozlarda alınan diyastolik ve sistolik cevapların doruk değerlerinin % 60-70'idir. Tek doz 150 mg ile 24 saatte elde edilen ortalama ve kan basıncı değerleri, aynı toplam dozun günde 2 defada uygulanması ile elde edilen değerlerle eşdeğerdir.

İrbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi, tedavinin başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde belirgin hale gelir ve 4-6 hafta içinde maksimum etkisine ulaşır. Antihipertansif etki uzun süreli tedavi boyunca devam eder. İrbesartan tedavisi kesildikten sonra, kan basıncı yavaş yavaş başlangıçtaki değerine döner. Rebound hipertansiyon görülmemiştir.

İrbesartanın etkinliği yaş veya cinsiyetten etkilenmez. Diğer renin-anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlarda olduğu gibi siyah ırkta hipertansif hastalar irbesartan monoterapisine daha

az cevap verirler. İrbesartanın düşük doz hidroklorotiyazid (örneğin günde 12.5 mg) ile birlikte uygulanması siyah ırka ait hastalardaki antihipertansif cevabı beyaz ırk hastalarinkine yaklaştırır. Serum ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonlarına klinik olarak önemli etkisi yoktur.

Hipertansiyon ve renal hastalıkla birlikte tip 2 diyabet:

İrbesartan'ın "Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hipertansif Hastalarda Mikroalbuminüri Üzerine Etkisi" Çalışması (IRMA 2), 300 mg dozunda irbesartanın, mikroalbuminüri hastalarda aşikâr proteinüriye ilerleyişi geciktirdiğini göstermiştir. IRMA 2, tip 2 diyabetli, mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) ve normal böbrek fonksiyonu olan (serum kreatinini \leq 1.5 mg/dl erkeklerde ve $<$ 1.1 mg/dl kadınlarda) 590 hastanın alındığı plasebo kontrollü, çift kör bir morbidite çalışmasıdır. Çalışmada irbesartanın klinik (aşikâr) proteinüriye ilerleyişteki uzun dönemli (2 yıl) etkileri araştırılmıştır (üriner albümin atılım hızı (UAER) $>$ 300 mg/gün ve UAER başlangıç değerlerinden en az % 30 artış). Önceden belirlenen hedef kan basıncı \leq 135/85 mmHg'dir. Hedef kan basıncına ulaşabilmek için başka hipertansif ajanlar da (ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri haricinde) eklenmiştir. Tüm tedavi gruplarında benzer kan basıncı değerlerine ulaşılırken, aşikâr proteinüri olan sonlanım noktasına plasebo (% 14.9) veya 150 mg irbesartan grubuna (% 9.7) kıyasla 300 mg irbesartan grubunda daha az hasta (% 5.2) ulaşmıştır. Plasebo (p=0.0004) grubuyla karşılaştırılınca yüksek dozda relatif risk azalması % 70'dir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) eşlik eden bir iyileşme tedavinin ilk üç ayında gözlenmemiştir. Klinik proteinüriye ilerleyişteki yavaşlama en erken 3 ayda belirginleşmiş ve 2 yıllık süre boyunca devam etmiştir. İrbesartan 300 mg grubunda (% 34) normoalbuminüriye gerileme ($<$ 30 mg/gün) plasebo grubundan (% 21) daha sık olmuştur.

Plasebo-ayarlı çalışmalarda, hafif ve orta hipertansiyonlu hastalarda günde bir kez 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid, sistolik ve diastolik 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, 15.8/10.0 mmHg ortalama 24 saat-plasebo ayarlı sistolik-diastolik azalma ile kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlar. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri ile ölçüldüğünde, irbesartan/hidroklorotiyazid 150mg/12.5 mg'in tepe-vadi etkisi % 100 olarak bulunmuştur. Vizitler sırasında manşon ile yapılan tepe-çukur etkisi değerlendirmesi, irbesartan/hidroklorotiyazid 150/12.5 mg ve irbesartan/hidroklorotiyazid 300/12.5 mg için sırasıyla % 68 ve % 76 olarak belirlenmiştir. 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 hidroklorotiyazid ile 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.

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

İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi

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

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

İrbesartan/hidroklorotiyazidin ağır hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı \geq 110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliği çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 697 hasta, irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12.5 mg alacak veya 150 mg irbesartan alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bir hafta sonra sistematik biçimde zorunlu titrasyon yapılarak (düşük doza verilen yanıt değerlendirilmeden önce) hastaların irbesartan/hidroklorotiyazid 300 mg/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

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

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

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

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.

Diğoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 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.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, diğital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü

bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

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 lisinoprili (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretigi 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

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

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:

Toplam vücut klerensi 157-176 ml/dk, renal klerensi ise 3.0-3.5 ml/dk'dır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı-ömrü 11-15 saattir. Günde tek doz rejimine başlandıktan sonraki 3 gün içerisinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. İrbesartan günde tekrarlayan tek doz alındığında plazmada sınırlı miktarda birikim gözlenmiştir (<%20). Bir çalışmada, irbesartan plazma konsantrasyonlarının hipertansif kadın hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, irbesartanın yarı-ömrü ve birikimleri arasında fark bulunmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. İrbesartanın, yaşlı kişilerde (65 yaş üzeri) EAA (Eğri Altı Alan) ve C_{maks} değerleri gençlerinkinden (18-40 yaş) daha yüksektir. Ancak, yaşlılarda terminal eliminasyon yarı ömrü önemli oranda değişmemiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hidroklorotiyazidin ortalama plazma yarı-ömrü 5-15 saat aralığında bildirilmiştir.

İrbesartan ve metabolitleri hem safra hem de böbrek yoluyla atılır. ¹⁴C işaretli irbesartanın oral veya IV uygulanmasını takiben, radyoaktif maddenin yaklaşık % 20'si idrarla, geri kalanı da feçesle atılır. Dozun % 2'sinden azı değişmemiş irbesartan olarak idrarla atılır. Hidroklorotiyazid metabolize olmadan hızla böbrek yoluyla atılır. Oral dozun en az % 61'i değişime uğramadan 24 saat içinde atılır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan-beyin bariyerinden geçmez ve anne sütünde bulunur.

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 çıktığında, oral yoldan orantısız emilimden daha az artış gözlenmiştir ve bu olayın mekanizması bilinmemektedir. Amlodipin için veri mevcut değildir. Hidroklorotiyazidin ortalama plazma yarı ömrü 5-15 saat arasında değişmektedir.

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-ömürünün 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'luk 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 güvenlilik verileri

İrbesartan/hidroklorotiyazid:

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

- Serum üre ve kreatininde hafif artış ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan 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 bağlı serum potasyum düzeyinde azalma olmuştur ve bu durum hidroklorotiyazid irbesartanla kombine verildiğinde kısmen önlenmiştir.

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

Maternal toksisiteye yol açan dozlarda sıçanlara uygulanan irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunda teratojenik etki görülmemiştir. Tek başlarına verildiklerinde ne irbesartan

ne de hidroklorotiyazid ile insan ya da hayvanların fertilitesi üzerine yan etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt olmadığı için irbesartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun fertilitesi üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında diğer bir AIIRA tek başına verildiğinde fertilitesi parametrelerini etkilemiştir. Bu bulgular hidroklorotiyazid ile kombine olarak verilen düşük dozdaki diğer 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 güvenlilik 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 olduğu gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve resus maymunlarında çok yüksek dozlarda (≥ 500 mg/kg/gün) böbreklerde dejeneratif değişikliklere (interstisyel nefrit, tübüler distansiyon, bazofilik tübüller, plazma üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gibi) sebep olmuştur; bu etkilerin renal perfüzyonunun azalmasına yol açan ilacın hipotansif etkilerine sekonder olduğu düşünülmektedir. İrbesartan, ayrıca, jukstaglomerüler hücrelerde hiperplazi/hipertrofi başlatmıştır (sıçanlarda ≥ 90 mg/kg/gün, resus maymunlarında ≥ 10 mg/kg/gün). Bütün bu değişikliklerin irbesartanın farmakolojik etkinliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renal jukstaglomerüler hücrelerin hiperplazi/hipertrofisi, insanlara uygulanan terapötik dozlardaki irbesartanla ilişkili gibi görünmemektedir. Mutajenite, 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.

Fertilitesi 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 bulunmakla birlikte, hidroklorotiyazid ile edinilen geniş insan deneyimleri neoplazmaların artışına dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

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 testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Cellactose 80

Mikrokristalin selüloz PH 102

Prejelatinize nişasta

Kolloidal silika 200 susuz

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil metilselüloz 615

Magnezyum stearat

Film Kaplama

Kollicoat IR White II (Kollicoat IR, Kollidon VA 64, Titanyum dioksit, Kaolin, Sodyum laurylsülfat)

Kollicoat IR Red (Kollicoat IR, Kollidon VA 64, Titanyum dioksit, Kaolin, Sodyum laurylsülfat, kırmızı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

Opak PVC/Aclar/PVdC/PVC - 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 ve Ambalaj Atıkları 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
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2014/518

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.07.2014
Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-