

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTAZAR 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 madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 72.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, bikonveks oval film 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 (Bakınız bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde

ROTAZAR 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 ROTAZAR PLUS 150mg/12.5 mg Tablet tedavisine başlanabilir.
- 300 mg irbesartan tedavisi veya ROTAZAR PLUS 150mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, ROTAZAR PLUS 300mg/12.5 mg Tablet kullanılabilir.

- ROTAZAR PLUS 300 mg/12.5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalara, ROTAZAR 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 (Bakınız bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### **Uygulama şekli:**

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Hidroklorotiyazid içerdiğinden, ROTAZAR 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  $\geq$  30 ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

**İntravasküler volüm eksikliği:** ROTAZAR PLUS tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

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

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Gebelik
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)
- Etkin maddeye, bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine, diğer A-II reseptör antagonistlerine veya diğer sulfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlılık.

Hidroklorotiyazid ile ilgili kontrendikasyonlar:

- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml / dk)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi
- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz
- Anüri
- ROTAZAR PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, *diyabetes mellitus* veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.5 ve 5.1)

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Hipotansiyon-Volüm eksikliği olan hastalar:** ROTAZAR PLUS, hipertansiyonlu hastalarda hipotansiyon için 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, ROTAZAR PLUS tedavisine başlamadan önce düzeltilmelidir.

**Renal arter stenozu - Renovasküler hipertansiyon:** Bilateral böbrek arterlerinde daralma olan veya çalışan tek böbrek arterinde daralma bulunan hastalarda ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır. İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, benzer bir etki beklenebilir.

**Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:** ROTAZAR PLUS'ın böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asid, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. ROTAZAR PLUS'ın yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. ROTAZAR PLUS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dk) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dk olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yine de hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dk fakat  $< 60$  ml/dk) bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır.

SLE (Sistemik lupus eritematöz) aktivasyonuna neden olabilir.

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

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

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

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

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer fonksiyon 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 irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu ile ilgili klinik bir deneyim bulunmamaktadır.

**Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:** Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, ROTAZAR 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 ROTAZAR 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 irbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun 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, ROTAZAR 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 veya krampları, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi gelişme ihtimali olmasına rağmen, irbesartanla kombine kullanımı diüretiklere bağlı hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski, karaciğer sirozu olan hastalar, geçmişinde 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, ROTAZAR 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 ROTAZAR 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.

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

**Lityum:** Lityum ve ROTAZAR PLUS'ın kombine kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

**Anti-doping testi:** ROTAZAR PLUS'ın bileşiminde bulunan hidroklorotiyazid, anti-doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabilir.

**Genel:** Damar tonüsü ve böbrek fonksiyonları esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil altta yatan böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ACE inhibitörleri veya anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin kullanılması durumunda, akut hipotansiyon, oligüri azotemi, veya nadiren akut böbrek yetmezliği ile karşılaşılabılır. 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 aşırı duyarlık 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 diüretigin yeniden uygulanması gerekiyorsa, güneş ışığına veya suni UVA'ya maruz kalan alanların korunması önerilir.

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

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 bulandıran bir tıbbi geçmişi içerebilir.

**Laktoz (inek sütü kaynaklı):** Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. 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, 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. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

### **4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

**Diğer antihipertansif ajanlar:** ROTAZAR 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 blokerlerini içeren 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)

**Aliskiren-içeren ilaçlar:** ROTAZAR PLUS'ın diabetes mellitusu veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı < 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) aliskiren-içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve diğer hastalarda da önerilmemektedir.

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

**Potasyumu etkileyen ilaçlar:** Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi, genel olarak irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılabilir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye sebep olan diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit türevleri) artırabileceği beklenmektedir. Bunun tersine renin-anjiyotensin 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 glikozidler, antiaritmik ilaçlar) birlikte ROTAZAR PLUS kullanıldığında, serum potasyum düzeyinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

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

Anjiyotensin II antagonistleri ile NSAİİ 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.

**İrbesartan etkileşimleri için ek bilgi:** Klinik çalışmalarda irbesartanın farmakokinetiği hidroklorotiyazidten 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 rezinleri: Anyon değiştirici reçinelerin bulunduğu ortamlarda hidroklorotiyazidin emilimi bozulur.

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

Dijital glikozitleri: Tiyazidlerle oluşan hipokalemi veya hipomagnezemi dijitaler tarafından oluşturulan kardiak 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 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 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.

Klinik çalışma verileri renin-anjiyotensin-aldostreon sisteminin (RAAS) ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin komb,ne kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bakınız Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Diğer etkileşimler: Beta blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından yükselebilir. Antikolinergik ajanlar (atropin, beperiden gibi), gastrointestinal motilite ve mide boşalma hızını düşürerek tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını artırabilir. Tiyazidler, amantadinin neden olduğu yan etki riskini artırabilir. Tiyazidler sitotoksik ilaçların (siklofosamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini artırabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ROTAZAR PLUS planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir. Uzun dönemli ROTAZAR 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.

##### **Gebelik dönemi**

Tiyazidler plasenta bariyerini aşarak kordon kanına geçerler. Plasenta perfüzyonda azalmaya, fetusta elektrolit dengesizliğine ve erişkinlerde görülen diğer reaksiyonlara yol açabilirler.



Maternal tiyazid tedavisinde neonatal trombositopeni ya da ftal veya neonatal sarılık olguları bildirilmiştir. Planlanan gebeliklerde önceden uygun alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

ROTAZAR PLUS gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler ftal ve neonatal böbrek yetmezliğine, ftal kafatası hipoplazisine ve hatta ftal ölümlere sebep olabilir. Uzun dönemli ROTAZAR 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**

ROTAZAR 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 direze sebep olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler.

### **Üreme yeteneği/ Fertilitte**

Parantral 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 zellikleri göz önüne alındığında ROTAZAR 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, řu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

#### **İrbesartan/Hidroklorotiyazid kombinasyonu:**

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, toplam advers olay insidansı açısından, irbesartan/hidroklorotiyazid ve plasebo grupları arasında fark gözlenmemiştir. Tedavinin bırakılmasını gerektiren klinik ya da laboratuvarında 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: Anjiyoödem, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalemi

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Kızarma

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı/kusma, epigastrik ağrı

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Dispepsi, tat değişikliği

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sarılık

Bilinmiyor: Hepatit, anormal karaciğer fonksiyonu

### **Kas-iskelet, bağ doku bozuklukları ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bacaklarda şişme

Bilinmiyor: Artralji, miyalji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Anormal işeme

Bilinmiyor: İzole vakaları da içeren böbrek fonksiyon bozuklukları

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

### **Üreme sistemi ve meme ile ilgili bozukluklar**

Yaygın olmayan: Cinsel fonksiyon bozukluğu, libido değişiklikleri

### **Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk

### **Araştırmalar**

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 düşüş

#### 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, ROTAZAR PLUS'a ait potansiyel yan etkiler olabilir.

#### İrbesartan:

### **Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

#### Hidroklorotiyazid:

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

### **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 bozukluğu, 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 ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, böbrek fonksiyon bozukluğu

## **Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Ateş

### *Seçilen yan etkilerin tanımı*

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

### **Laboratuvar bulguları**

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

### 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**

ROTAZAR PLUS'ın aşırı dozda alınmasının tedavisine ilişkin spesifik 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 elektrolitleri ve kreatinin seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve derhal tuz ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.

İrbesartan doz aşımının en olası belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olduğu düşünülmektedir; bradikardi de oluşabilir. Hidroklorotiyazid doz aşımı kendisini elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece 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 uzaklaştırılmaz. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne oranda atıldığı tam olarak bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Anjiyotensin-II-antagonisti kombinasyon  
ATC kodu: C09DA04

Etki mekanizması

ROTAZAR PLUS, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid diüretigi olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun, kan basıncını tek

başına irbesartan veya tek başına tiyazid'in düşürdüğünden daha fazla düşürerek aditif antihipertansif etki göstermektedir.

İrbesartan, güçlü, oral olarak aktif bir selektif anjiyotensin-II reseptör (AT<sub>1</sub> alt tipi) antagonistidir.

İrbesartanın, kaynağı ya da sentez yolundan bağımsız olarak AT<sub>1</sub> reseptörlerinin aracılık ettiği anjiyotensin-II etkilerinin hepsini bloke etmesi beklenmektedir.

Anjiyotensin-II (AT<sub>1</sub>) reseptörlerinin selektif olarak antagonize edilmesi, plazma renin ve anjiyotensin-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, anjiyotensin-II'yi oluşturan ve bradikinini inaktif metabolitlerine parçalayan bir enzim olan ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) (kininaz II) enzimini baskılamaz. İrbesartan aktivitesi için metabolik yoldan aktivasyona gerek yoktur.

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

Hidroklorotiyazid ve irbesartan kombinasyonu, terapötik doz aralıklarından kan basıncını doza-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 çalışmalarda) vadi diyastolik kan basıncını 6.1 mmHg'a düşürdüğü (dozlamdan 24 saat sonra) görülmüştür. Genel bir plasebo-çıkarmalı çalışmada, 300 mg irbesartan ve 12.5 mg. hidroklorotiyazid kombinasyonu sistolik/diyastolik kan basınçlarında 13.6/11.5 mmHg'a kadar düşüş sağlamıştır.

#### Farmakodinamik etkiler

##### Klinik etkinlik

Sınırlı sayıdaki klinik veri (22 hastanın 7'si) 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan hastaların 300/25 mg titrasyonuna cevap verebildiğini göstermiştir. Bu hastalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürücü etki gözlenmiştir (sırasıyla 13.3 ve 8.3 mmHg).

Plasebo-ayarlı çalışmalarda, hafif ve orta hipertansiyonlu hastalarda günde bir kez 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid, vadi sistolik ve diyastolik kan basınçlarında ortalama olarak 12.9/6.9mmHg'a kadar düşüş (dozlamdan 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-çıkarmalı bir çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 15.8/10.0 mm Hg'a kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid

kombinasyonunun tepe-vadi etkisi %100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, 150 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonunu ve 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kombinasyonunu için sırasıyla %68 ve %76 idi.

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

Plasebo-çıkarmalı bir çalışmada, kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle uygun bir biçimde kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile 11.1/7.2 mmHg'lık sistolik/diastolik 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-sürelili izlem çalışmalarında irbesartan/hidroklorotiyazid etkisinin bir yıldan fazla sürdüğü görülmüştür. İrbesartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 ROTAZAR PLUS'a verilen cevabı etkilemez. Diğer renin-anjiyotensin 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 ve hidroklorotiyazid kombinasyonun ciddi hipertansiyonun (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $\geq$  110 mmHg) başlangıç tedavisindeki etkililik ve güvenliliği çok-merkezli, randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, paralel-kollu 8 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 697 hasta, irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12.5 mg alacak veya 150 mg irbesartan alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Bir hafta sonra sistematik biçimde zorunlu titrasyon yapılarak (düşük doza verilen yanıt değerlendirilmeden önce) hastaların irbesartan/hidroklorotiyazid 300 mg/25 mg veya 300 mg irbesartan alması sağlanmıştır.

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

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı kontrol altına alınan (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $<$  90 mmHg) hasta oranını kıyaslamaktır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların yüzde kırk yedisinde (% 47.2) oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı  $<$  90 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.

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

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

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

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

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

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 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış



olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

### Emilim:

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

### Dağılım:

İrbesartan plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır; kanın selüler bileşenlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir. 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. <sup>14</sup>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'dır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı-ömrü 11-15 saattir. Günde tek doz rejimine başlandıktan sonraki 3 gün içerisinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. İrbesartan günde tek doz alındığında plazmada sınırlı bir biçimde birikir (<%20). Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Klinik olarak normal renal ve hepatik fonksiyonları olan yaşlı kişilerde (≥65 yaş) irbesartanın EAA ve C<sub>max</sub> 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. <sup>14</sup>C işaretli irbesartanın oral veya İ.V. 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 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 çizgisel ve doza oranlı bir farmakokinetiğe sahiptir. 600 mg'ın üzerine çıktığında, oral yoldan emilimin orantısız 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 uzaklaştırılmaz. Kreatinin klerensi 20 ml/dk'nın altında olan hastalarda, hidroklorotiyazidin eliminasyon yarı-ömrününün 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 ila üçten 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-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan juxtaglomeruler aparatüs'ta hipertrofi/hiperplazi ile karakterli böbrek değişiklikleri
- Eritrosit parametrelerinde hafif azalma (eritrosit, hemoglobin, hematokrit)
- Günde 10/10 mg/kg irbesartan/hidroklorotiyazid, 90mg/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 (anjiyotensin-II tarafından uyarılan renin salınımı inhibisyonunun, renin üreten hücrelerin uyarılması ile blokajı) ve aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile de ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların insanlarda

irbesartan/hidroklorotiyazid'in 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 fertilité üzerine etkileri hayvan çalışmalarıyla değerlendirilmemiştir.

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

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

#### İrbesartan:

Klinik olarak uygun dozlarda verilen irbesartanın anormal sistemik ya da hedef organ toksisitesine yol açtığına dair veri yoktur. Klinik dışı güvenilirlik çalışmalarında, yüksek doz irbesartanın (sıçanlarda  $\geq 250$  mg/kg/gün ve makaklarda  $\geq 100$  mg/kg/gün) kırmızı kan hücresi parametrelerini (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşürdüğü gözlenmiştir. İrbesartan, sıçanlarda ve makaklarda çok yüksek dozlarda ( $\geq 500$  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  $\geq 90$  mg/kg/gün, resus maymunlarında makaklarda  $\geq 10$  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 etkileri gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

#### Hidroklorotiyazid:

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6. 1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz tip 102  
Mısır nişastası prejelatinize 1500  
Kroskarmeloz sodyum  
Kolloidal silikon dioksit  
Magnezyum stearat  
Saf su  
Polivinil alkol  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol/makrogol  
Talk  
Kırmızı demir oksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Belirtilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında nemden koruyarak saklarız.

### **6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği**

Kutuda, PVC/ PVDC-Alu folyo blisterde 28 ve 90 film tablet içeren ambalajda piyasaya sunulur.

### **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:**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Bağcılar / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

2016/182

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2016  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**