

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KARVEZIDE 150 mg/ 12,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Herbir film kaplı tablet 150 mg irbesartan ve 12,5 mg hidroklorotiyazid içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 38,5 mg (sığır kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bikonveks, oval biçimli film kaplı tabletler, bir yüzüne kalp biçimi, diğer yüzüne <2875> kod numarası basılmış.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisi.

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde

KARVEZIDE, tek başına irbesartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncının yeterli oranda kontrol altına alınmadığı 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 KARVEZIDE 150 mg /12,5 mg Tablet tedavisine başlanabilir.
- 300 mg irbesartan tedavisi veya KARVEZIDE 150 mg/12,5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalarda, KARVEZIDE 300 mg/12,5 mg Tablet kullanılabilir.
- KARVEZIDE 300 mg/12,5 mg ile kan basıncı yeterli oranda kontrol altında tutulamayan hastalara, KARVEZIDE 300 mg/25 mg uygulanabilir.

300 mg irbesartan/ 25 mg hidroklorotiyazid'den daha yüksek günlük doz önerilmemektedir.

Gerekirse tedaviye bir başka antihipertansif ajan ilave edilebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Hidroklorotiyazid içerdiğinden, KARVEZIDE Tablet'in ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.) kullanılması önerilmemektedir. Bu tür hastalarda loop diüretikleri, tiazidlere tercih edilir. Renal kreatinin klerensi  $\geq$  30 ml/dak olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

**Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:** KARVEZIDE'in çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkinliği belirlenmediğinden kullanımı önerilmemektedir.

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

**Intravasküler volüm eksikliği:** KARVEZIDE tedavisine başlamadan önce sıvı ve/veya sodyum kaybı düzeltilmelidir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

-Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)

-Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)

-Etkin maddeye, bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine, diğer A-II reseptör antagonistlerine veya diğer sulfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sulfonamid türevidir) karşı aşırı duyarlık.

-KARVEZIDE 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).

Hidroklorotiyazid ile ilgili kontrendikasyonlar :

- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml / dak.)

- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi

- Ciddi karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ve kolestaz

- Anüri

- Diyabeti olan veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) aliskiren-içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hipotansiyon-Volüm eksikliği olan hastalar: KARVEZIDE, 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, KARVEZIDE 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 anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanılması, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskini artırır.

KARVEZIDE kullanan hastalarda böyle bir etkinin görüldüğü bildirilmemekle birlikte, benzer bir etki beklenebilir.

**Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:** KARVEZIDE'in böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, serum ürik asid, potasyum ve kreatinin düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. KARVEZIDE'in yakın dönemde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. KARVEZIDE, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dak.) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tiyazid diüretiklerine bağlı olarak azotemi gelişebilir. Kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dak. olan böbrek hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Yine de hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dak. fakat  $< 60$  ml/dak.) 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 (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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

Diyabetik nefropatisi olan 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 KARVEZIDE ile ilgili klinik bir deneyim bulunmamaktadır.

**Aort ve mitral kapak daralması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:** Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, KARVEZIDE 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- anjiyotensin sistemini baskılayarak etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak cevap alınmaz. Bu nedenle, bu tip hastalarda KARVEZIDE 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 KARVEZIDE'in 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, KARVEZIDE 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 güçsüzlüğu, hipotansiyon, oligüri, taşıkardi 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, geğmişinde diürez riski olan aktif olarak diürez uygulanan hastalar, elektrolitlerin oral alımının yetersiz olduğu hastalar ve kortikosteroidler veya ACTH ile kombine tedavi alan hastalarda daha yüksektir. Bunun aksine, özellikle böbrek bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği ve diabetes mellitus varlığında, KARVEZIDE'in 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 KARVEZIDE ile birlikte kullanılması sırasında dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5.).

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

Tiyazidler idrar yoluyla kalsiyum atılımını azaltarak, bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadan da, bazen serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi, sessiz bir hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Tiyazid tedavisi paratiroid fonksiyon testlerinden önce kesilmelidir.

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

Lityum: Lityum ve KARVEZIDE'in kombine kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5)

Anti-doping testi: KARVEZIDE'in 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 böbreklerin birinde veya her ikisinde renal arter stenozu dahil alta 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 duyarlılık reaksiyonu oluşabilir.

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

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

Gebelik: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte kontrendikedir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri tedavisinin devamı gerekli ise, planlanan gebeliklerde önceden, gebelikte kullanım için güvenlik profili kanıtlanmış, uygun alternatif bir antihipertansif tedaviye geçilmelidir. Gebelik tanısı

konulur ise, anjiyotensin II reseptör antagonistleri 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 bulduran 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).

Laktoz: İçeriğinde laktoz vardır. Bu nedenle galaktoz intoleransı, özel laktaz eksikliği formu (Lapp lactase deficiency) veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KARVEZIDE film kaplı tablet içinde yardımcı madde olarak siyah demir oksit bulunur. Renklendirici olarak kullanılan bu madde alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

Diğer antihipertansif ajanlar: KARVEZIDE'in 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)

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

Aliskiren-içeren ilaçlar veya ADE-inhibitörleri: KARVEZIDE'in diabetes mellitusu veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı < 60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>) aliskiren-içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve diğer hastalarda da önerilmemektedir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek

fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

**Lityum:** Lityumla birlikte 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, KARVEZIDE lityum toksisitesi riskini yükseltebilir. Bu yüzden, lityum ve KARVEZIDE'in birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyon gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir.

**Potasyumu etkileyen ilaçlar:** Hidroklorotiyazidin potasyum kaybettirici etkisi, genel olarak irbesartanın potasyum tutucu etkisiyle azaltılabilir. Bununla birlikte hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine olan bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye sebep olan diğer ilaçlar tarafından (kaliüretik diüretikler, laksatifler, 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 glikozidleri, antiaritmik ilaçlar) birlikte KARVEZIDE 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 NSAİ ilaçların birlikte kullanılması, ACE inhibitörleriyle de olduğu gibi, olası bir akut böbrek yetmezliği ve özellikle daha önce renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, serum potasyumunun yükselmesi de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskinin artmasına neden olabilir. Kombinasyon, özellikle yaşlı hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su içmeli ve kombine kullanıma başlanmasını takiben ve daha sonra da periyodik olarak, böbrek fonksiyonlarının izlenmesine dikkat edilmelidir.

**İrbesartanın etkileşimlerine dair ek bilgi:** Klinik çalışmalarda, irbesartanın farmakokinetiği 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 reçineleri: 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 antiinflamatuar ilaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, bazı hastalarda tiyazid diüretiklerinin, diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir.

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

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

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

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

Karbamazepin: Karbamazepin ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanılması semptomatik hiponatremi riski ile ilişkili bulunmuştur. Birlikte kullanım süresince elektrolit seviyeleri izlenmelidir. Mümkün ise, farklı sınıf bir diüretik kullanılmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 KARVEZIDE mümkün olan en kısa zamanda kesilmeli, kafatası ve renal fonksiyon ekografi ile kontrol edilmeli ve tedavi uzun bir süre için durdurulmalıdır.

### **Gebelik dönemi:**

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

KARVEZIDE gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde renin-anjiyotensin sistemine direk etki eden maddeler fötal ve neonatal böbrek yetmezliğine, fötal kafatası hipoplazisine ve hatta fötal ölümlere sebep olabilir.

Uzun dönemli KARVEZIDE tedavisi sırasında gebelik tanısı konulur ise, tedavi en kısa sürede kesilmeli, eğer tedavi (yanlılıkla) uzun süre devam ettirilirse kafatası ve böbrek fonksiyonları ekografi ile kontrol edilmelidir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri tedavisi almış olan annelerin bebekleri hipotansiyon riski açısından yakından gözlenmelidir.

### **Laktasyon dönemi:**

KARVEZIDE, laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). İrbesartanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sığıncılarda süte geçer. Tiyazidler anne sütüne geçerek laktasyonu baskılayabilir. Yoğun diürece sebep olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler.

### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

İrbesartan, tedavi edilen sığıncıların ve yavrularının doğurganlığı, parenteral toksisitenin ilk belirtileri dahil olmak üzere doz seviyelerine kadar hiçbir etkisi yoktur. (bakınız Bölüm 5.3).

## **4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler**

Farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında KARVEZIDE'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi olası değildir. Taşıt ya da makine kullanımı söz konusu olduğunda, hipertansiyon tedavisi sırasında bazen görülebilen baş dönmesi ya da yorgunluk göz önünde bulundurulmalıdır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Aşağıda listesi bulunan advers etkilerin sıklığı, şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); 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, kızartı, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalemi

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

Bilinmiyor: Tinnitus

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Senkop, hipotansiyon, taşikardi, ödem

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Yüzde kızarma

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Ortostatik baş dönmesi

Bilinmiyor: Baş ağrısı

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

Bilinmiyor: Öksürük

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı/kusma, epigastrik ağrı

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Dispepsi, disguzi

#### **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 hastalıklar**

Yaygın olmayan: Cinsel fonksiyon bozukluğu, libido değişiklikleri

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

Yaygın: Yorgunluk

## **Laboratuvar bulguları**

İrbesartan/hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalarda, nadiren klinik olarak anlam taşıyan, laboratuvar test parametreleri değişiklikleri gözlenmiştir:

Yaygın: BUN, kreatinin ve kreatin kinaz seviyelerinde artış

Yaygın olmayan: Serum potasyum ve sodyum seviyelerinde düşme

## **Etkin bileşenlere ait ek bilgi:**

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

## **İrbesartan:**

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyon

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

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

## **Hidroklorotiyazid:**

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

## **İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil):**

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

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

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Depresyon, uyku bozuklukları

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Vertigo, parestezi, sersemlik, huzursuzluk

## **Göz hastalıkları:**

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

## **Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi

#### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Postural hipotansiyon

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

Bilinmiyor: Solunum zorluğu (pnömoni ve akciğer ödemi dahil)

#### **Gastrointestinal bozukluklar**

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

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)

#### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Bilinmiyor: anaflaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz, nekrotizan damar reaksiyonları (vaskülit, kütanöz vaskülit), kütanöz lupus eritematosus benzeri reaksiyonlar, kütanöz lupus eritematosusun reaktivasyonu, fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker

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

Bilinmiyor: Güçsüzlük, kas spazmı

#### **Böbrek ve idrar 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 (hiponatremi ve hipokalemi dahil; bkz. Bölüm 4.4), hiperürisemi, glukozüri, hiperglisemi, kolesterol ve trigliseritte yükselme

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

Hidroklorotiyazid doz aşımı kendisini elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı 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 vücuttan 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

KARVEZIDE, bir anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan irbesartan ile bir tiyazid diüretiği 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 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 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-çıkarımlı 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 12,9/6,9 mmHg'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-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncında 24 saatin üzerinde sürekli bir azalma sağlamış ve 24 saatte sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 15,8/10,0 mm Hg'a kadar düşüş gözlenmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemleri değerlendirildiğinde KARVEZIDE 150 mg/12,5 mg'ın tepe-vadi etkisi %100 olarak elde edilmiştir. Klinik olarak yapılan tepe-vadi etkisi değerlendirmesi, KARVEZIDE 150/12,5mg ve KARVEZIDE 300/12,5 mg için sırasıyla %68 ve %76 idi.

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

Plasebo-çıkarımlı bir çalışmada, kan basıncı tek başına 25 mg hidroklorotiyazidle uygun bir biçimde kontrol altına alınamayan hastalarda, tedaviye eklenen irbesartan ile 11,1/7,2 mmHg'lık sistolik/diyastolik kan basıncı ortalaması sağlandı.

Hidroklorotiyazidle kombine edilen irbesartanın kan basıncını düşürücü etkisi ilk dozdan sora 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. KARVEZIDE 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 KARVEZIDE'e 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 (12,5 mg günlük) ile birlikte kullanıldığında, siyah ırktan hastalardaki antihipertansif etkisi siyah olmayan hastalara yakındır.

KARVEZIDE'in 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 pektoris olup, hastaların % 3.5'inde bulunmaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı tedavinin 5. haftasında oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı kontrol altına alınan (Oturur konumdaki Diyastolik Kan Basıncı < 90 mmHg) hasta oranını kıyaslamaktır. Kombinasyon tedavisi alan hastaların yüzde kırk yedisinde (% 47,2) oturur durumdaki Diyastolik Kan Basıncı < 90 mm Hg seviyesinde kontrol altına alınmışken, irbesartan alan hastalarda bu oran % 33.2 olmuştur (p = 0,0005). Tedavi gruplarında başlangıçtaki ortalama kan basıncı yaklaşık 172/113 mmHg seviyesinde iken, tedavinin beşinci haftasında irbesartan/hidroklorotiyazid alan gruptaki oturur konumdaki sistolik KB /Diyastolik KB düşüşleri 30,8/24,0 mmHg iken, irbesartan grubundaki düşüş 21,1/19,3 mmHg seviyesinde bulunmuştur (p < 0,0001).

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE- inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokera 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 (bkz. Bölüm 4.4).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Hidroklorotiyazid ve irbesartan birlikte kullanıldığında birbirlerinin farmakokinetiğini etkilemezler.

### Emilim:

KARVEZIDE'in oral uygulamayı takiben mutlak oral biyoyararlanımı, irbesartan için %60-80, hidroklorotiyazid için ise %50-80'dir. KARVEZIDE'in 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 lt/kg'dır.

### Biyotransformasyon:

İrbesartan ve hidroklorotiyazid oral olarak etki gösteren ilaçlar olup, etkinlikleri için biyotransformasyon gerektirmezler. İrbesartan, karaciğerde glukuronid konjugasyonu ve oksidasyon yoluyla metabolize edilir. Dolaşımdaki başlıca metaboliti irbesartan glukuronittir (yaklaşık %6). Sitokrom P450 izoenzimleri ile yapılan *in vitro* oksidasyon çalışmalarında, irbesartanın esas olarak CYP2C9 tarafından okside edildiği; CYP3A4 ile metabolizasyonunun önemsiz olduğu kaydedilmiştir. <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/dak, böbrek klerensi ise 3,0-3,5 ml/dak.'dır. İrbesartanın terminal eliminasyon yarı-ömrü 11-15 saattir. Günde tek doz rejimine başlandıktan sonraki 3 gün içerisinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. İrbesartan günde tek doz alındığında plazmada sınırlı bir biçimde birikir (<%20). Bir çalışmada, hipertansif kadın hastalarda bir şekilde daha yüksek irbesartan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bununla beraber, irbesartanın yarı-ömrü ve birikme miktarında fark saptanmamıştır. Kadın hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Yaşlı kişilerde

(≥65 yaş) irbesartanın EAA ve C<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 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 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/dak'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 güvenlik verileri**

#### **İrbesartan/hidroklorotiyazid:**

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

- Serum üre ve kreatininde hafif yükselme ve irbesartanın renin-anjiyotensin sistemiyle direk etkileşiminin sonucu olan juxtaglomeruler aparatusta 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 bağılı olarak, serum potasyum düzeyinde azalma olmuştur ve bu durum, hidroklorotiyazid irbesartanla kombine olarak verildiğinde kısmen önlenmiştir.

Yukarıda açıklanan etkilerin bir çoğu 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 bağılı 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 etki gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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

Hidroklorotiyazid:

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi:**

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalize selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Hipromelloz

Saf su

Silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Hipromelloz

Titan dioksit

Makrogol 3000

Sarı ve kırmızı demir oksit (E 172)

Saf su

Karnauba mumu

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir

### **6.3. Raf Ömrü**

36 ay

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

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız

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

Opak PVC/PVDC Al blisterlerde 28 tablet (14x2 blister)

### **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:**

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Esentepe Mah.Büyükdere Cad. 193 Apt. No:193/11

Şişli – İSTANBUL

Tel: (212) 339 10 00

Faks: (212) 339 11 99

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

2018/298

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

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**